Global
GIST-Network

Guide pour les patients GIST

(tumeur stromale gastro-intestinale)

Deutsch
English
Español
Français
Italiano
Nederlands
Norsk
Polski
Português

Markus Wartenberg / Peter Reichardt

en coopération avec
Sarcoma
Patients
EuroNet

Global
GIST-Network

www.globalgist.net

À toutes les personnes concernées par les GIST et leurs familles – partout dans le monde

Il y a plus de cinq ans, nous avons formé un groupe d'initiative pour améliorer le niveau d'information des patients GIST en Allemagne, en Suisse et en Autriche. De l'idée d'une « communauté des patients GIST » apparue à cette époque est née l'association « Das Lebenshaus », grâce à la coopération unique de patients, de personnes non touchées par la maladie, de médecins experts dans cette maladie issus de toutes les spécialités médicales, ainsi que des représentants des instituts de recherche des sociétés pharmaceutiques. Depuis la fondation de l'association en juin 2003, nous avons déjà obtenu des résultats satisfaisants et modifié de nombreux aspects de la vie des patients et de leur famille, notamment dans la diffusion des informations. Un premier pas important a été franchi dans ce domaine par la publication du premier « Guide pour les patients GIST » en août 2005. Ce premier ouvrage sur les GIST a suscité un grand intérêt dans les pays germanophones, mais aussi dans d'autres pays grâce à ses traductions en langues anglaise et française.

Depuis sa création, « Das Lebenshaus » entretient des collaborations étroites et cordiales avec plusieurs autres associations de patients GIST réparties à travers le monde, dont le « Life Raft Group » (États-Unis). De ces coopérations est née, au début de l'année 2005, l'idée de former un réseau global. Ainsi, le 19 juin 2005 à Dublin, les représentants d' associations GIST du monde entier se sont rassemblés pour fonder le « Global GIST-Network » (www.globalgist.org). Aujourd'hui, le « Global GIST-Network » centralise l'ensemble des associations GIST du monde entier et poursuit deux objectifs majeurs :

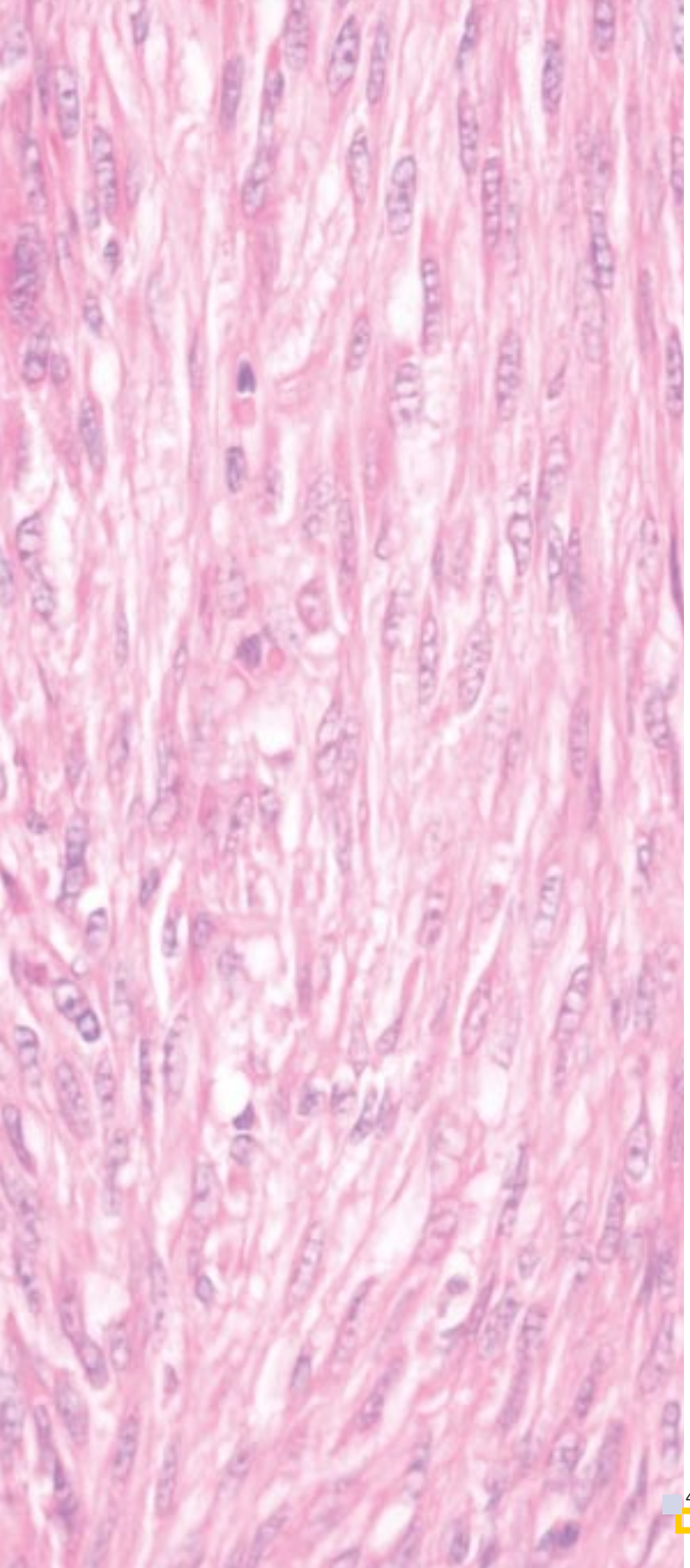
- La diffusion, à l'échelle internationale, d'une information rapide, fiable et compréhensible sur les GIST, les études cliniques et les personnes ressources identifiées dans chaque pays du monde.
- Le soutien à la création de nouvelles associations de patients GIST dans les pays qui en sont dépourvus grâce au partage d'expériences et de connaissances avec les associations existantes.

Cette version française du « Guide pour les patients GIST » se base sur la version allemande publiée par « Das Lebenhaus ». Entièrement mise à jour, elle a été publiée à la fin de l'année 2007 et a pu être traduite en huit langues pour le « Global GIST-Network » grâce au soutien financier de la société Novartis Oncology. Au nom de toute la communauté internationale des GIST, nous souhaitons remercier la société Novartis présente à East Hanover/New Jersey, Milan/Italie et dans d'autres pays.
En guise de contribution à la communauté internationale des GIST, « Das Lebenhaus » a assuré gratuitement la réalisation de ces huit traductions. Les corrections et compléments des différentes versions linguistiques ont été effectués avec l'aide de patients et d'experts des associations de patients GIST des pays correspondants. Partenaires et amis engagés dans ce projet, soyez ici remerciés chaleureusement pour votre engagement personnel.

Le présent livret vise, en premier lieu, à répondre aux questions des personnes qui sont directement concernées par la maladie. Son objectif est d'apporter des réponses actuelles, complètes et compréhensibles, dépassant les frontières nationales. Les deux auteurs et les membres du « Global GIST-Network » seront très heureux de recueillir vos avis concernant ce guide : sur ses points positifs, mais aussi sur ses aspects perfectibles ou sur les réponses pouvant faire défaut. Votre association nationale de patients GIST se tient naturellement à votre disposition pour répondre à toute question concernant les GIST ou recevoir toute expérience pouvant profiter aux autres patients. Tout ceci fidèlement à notre devise : « Aucun patient ne doit se sentir seul face au GIST…»

Pour « Das Lebenshaus » et le
« Global GIST-Network »

Les auteurs



Tables des matières

Aperçu général Page 7

1. Introduction Page 11
2. Génétique / Biologie Page 19
3. Diagnostic / Pathologie Page 24
4. Options thérapeutiques Page 34
5. Thérapie chirurgicale Page 44
6. Traitement par imatinib Page 52
7. Progression de la maladie Page 62
8. Traitement par sunitinib Page 68
9. Études cliniques Page 74
10. GIST pédiatrique Page 87
11. Contrôle/Analyses de laboratoire Page 89
12. Lexique GIST Page 92

La déclaration de Bad Nauheim Page 98

Portraits

1. The Global GIST-Network Page 99
2. Association Française des Patients du GIST Page 100
3. Groupe d'entraide GIST Suisse Page 102
4. Le Life Raft Group Canada Page 103

Remerciements Page 104

Avis de non-responsabilité Page 105

GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales)

Actuellement, la médecine moderne différencie environ 200 types de cancers. En dépit de ce nombre important, de nombreux types cancéreux débutent de la même manière : une cellule saine se transforme en cellule cancéreuse au cours d'un processus en plusieurs étapes et commence à se diviser de manière incontrôlée. C'est également le cas pour les « tumeurs stromales gastro-intestinales », plus communément appelées « GIST », selon l'acronyme anglais.

Les GIST sont des tumeurs des tissus conjonctifs (sarcomes) soutenant le tube digestif. Leur diagnostic est très récent et n'a été clairement établi que depuis quelques années seulement. Dans 50-70 % des cas, elles surviennent au niveau de l'estomac (GIST gastrique) et dans environ 20-30 % des cas au niveau de l'intestin grêle (GIST intestinale). Elles sont nettement plus rare au niveau du gros intestin (côlon), du duodénum ou de l'œsophage. Des métastases sont présentes chez environ la moitié des patients nouvellement diagnostiqués avec une GIST. Comme dans la plupart des maladies cancéreuses, les cellules tumorales migrent, par l'intermédiaire de la circulation sanguine, dans d'autres organes pour y former des « tumeurs secondaires» malignes (métastases). Les métastases de GIST se situent principalement au niveau du foie ou dans le ventre (péritoine), plus rarement dans d'autres organes comme les poumons, les os, le cerveau ou les ganglions lymphatiques.

Le problème : Les symptômes ne survenant la plupart du temps qu'à un stade avancé de la maladie, les GIST restent invisibles durant les stades précoces. L'âge moyen des patients nouvellement diagnostiqués se situe entre 55 et 65 ans. Une apparition de la maladie avant 40 ans reste très rare. Cependant, il existe des cas isolés de diagnostic chez des enfants ou des adolescents (chapitre 10.). Les hommes sont un peu plus souvent touchés que les femmes. Les experts font état d'une incidence de 15 nouveaux patients sur une population d'un million de personnes, soit environ 1500 -2000 nouveaux cas par an dans l'espace germanophone. (800 à 900 nouveaux cas par an en France).

Symptômes

Les GIST ne causant que peu de symptômes sont souvent relativement grosses au moment du diagnostic. Les premiers signes chez les patients dépendent de la taille de la tumeur et de sa localisation, c'est à dire de l'organe sur lequel elle apparaît la première fois. Une grande partie des tumeurs est découverte lors d'opérations d'urgence, d'interventions de routine ou d'examens réguliers. Les symptômes les plus fréquents en cas de tumeur au niveau de l'estomac ou du duodénum sont des lourdeurs d'estomac, des douleurs, des saignements au niveau du tube digestif (mélaena) ou des nausées. Les tumeurs situées au niveau de l'intestin grêle atteignent souvent une taille considérable avant de provoquer des douleurs, des saignements ou des constipations par compression sur les autres organes. Les tumeurs localisées au niveau du gros intestin peuvent se détecter par la présence de sang dans les selles et des constipations. Une perturbation de la déglutition conduisant à une consultation médicale peut présumer de l'apparition d'une tumeur primaire au niveau de l'œsophage.

Cause

La cause des GIST (l'événement initial) reste très mal comprise. L'origine de leur apparition réside dans un gène défectueux conduisant à une modification au sein d'un récepteur (protéine) de signaux disposé à la surface de certaines cellules. La plupart des GIST mettent en jeu des mutations du gène c-kit, tandis qu'une minorité implique des mutations du gène PDGFR. Ces deux gènes ont pour mission de construire les récepteurs protéiniques c-kit et PDGFR. Ces récepteurs de signaux, des sortes d'antennes, servent de sites de liaison pour les facteurs de croissance et représentent ainsi des « interrupteurs ». Lorsqu'un facteur de croissance (signal moléculaire) se lie au récepteur kit, l'enzyme attenante à ce dernier est activée et induit la croissance de la cellule. Lorsque cette liaison disparaît, l'enzyme est pratiquement désactivée et les cellules ne se divisent plus. Un défaut sur cette enzyme, appelée tyrosine kinase, conduit à son activation permanente. L'enzyme ne se laisse plus « désactiver » et les cellules se divisent de manière incontrôlée : une GIST apparaît et les tissus environnants sont altérés. Au vu de nos connaissances actuelles, les GIST ne se transmettraient que très rarement de manière héréditaire. Jusqu'à aujourd'hui, il n'a été identifié qu'un très faible nombre de cas de GIST familiales à travers le monde (chapitre 1.8 – GIST familiales).

Localisation des GIST

La découverte de la possibilité de la détection des GIST grâce à la protéine c-kit a permis de déterminer que les tumeurs se développaient à partir des cellules dites « de Cajal » ou des cellules parentes de celles-ci. Les cellules de « Cajal » sont des petites cellules disposées sur le bord externe de la paroi du tube digestif. Les GIST apparaissent donc dans la paroi des organes de digestion. Cependant, elles ne grossissent pas dans les organes mais poussent à l'extérieur, dans la cavité abdominale. C'est pourquoi elles ne sont souvent identifiées que tardivement, dès lors qu'elles ont atteint une taille conséquente.

Diagnostic

Le diagnostic, le traitement et le contrôle de l'évolution des GIST nécessitent une étroite collaboration interdisciplinaire entre des médecins de spécialités différentes : pathologie, radiologie, gastro-entérologie, chirurgie et oncologie.

Deux critères principaux décident de la classification d'une tumeur des tissus conjonctifs dans la catégorie « GIST »:

- D'une part sa localisation, c'est à dire le lieu d'apparition de la tumeur originale dite « primaire »;
- d'autre part la présence du gène défectueux (muté), le prélèvement étant alors « c-kit positif » (CD117).

Afin de détecter clairement ce gène muté, les méthodes de la pathologie moderne (examen des échantillons de tissus) sont d'une importance primordiale.

Les pathologistes experts en GIST sont capables de différencier les GIST des autres tumeurs mésenchymateuses, de diagnostiquer des GIST c-kit négatives (seulement 5 % des cas) et d'effectuer une analyse des mutations. L'analyse des exons permet de déterminer la localisation de la mutation dans le récepteur et prendra une importance croissante dans le futur pour l'évaluation de l'évolution de la maladie, pour le choix des options thérapeutiques, notamment en cas de progression de l'affection. On sait aujourd'hui que les patients dont l'exon 11 est affecté répondront le mieux à une thérapie médicamenteuse par imatinib, alors que les patients dont l'exon 9 est atteint devront être traités dès le début avec une plus forte dose d'imatinib à 800 mg/jour.

Stades de la maladie

Contrairement à la plupart des autres cancers, il n'existe pas de classification des stades de la maladie pour les GIST. Cependant, on trouve dans les publications, les directives de traitement appelées « guidelines » et les comptes-rendus d'études des termes récurrents désignant les différents stades de la maladie (chapitre 1.5).

Évaluation du risque

De manière générale, il convient de ne pas employer le mot « bénin » dans le cas des GIST, car ces tumeurs sont toutes potentiellement malignes. Toutes les GIST, même les plus petites, peuvent devenir des foyers de prolifération de la maladie au fil des ans. De nombreux facteurs conduisant éventuellement à une malignité potentielle se trouvent au centre des discussions.

L'évaluation des risques s'effectue actuellement selon un tableau du docteur américain Christopher D. M. Fletcher (2002), d'un niveau « très faible » (very low), à un niveau « élevé » (high). La taille de la tumeur primaire et l'indice mitotique sont cruciaux pour l'évaluation du risque.
La mitose est l'événement de division cellulaire reflétant la multiplication et le renouvellement des cellules. Les mitoses peuvent être identifiées et dénombrées au microscope par un pathologiste. L'indice mitotique repose sur la vitesse de division des cellules, il reflète donc également la croissance de la tumeur. Le nombre des mitoses est exprimé pour 50 HPF (High Power Fields), une unité de mesure pour les examens sous microscope.

Thérapies

Jusqu'en 2000, le seul traitement possible de ce type rare de tumeur était l'ablation chirurgicale (opération/résection). Les tumeurs étant extrêmement résistantes à la chimiothérapie et à la radiothérapie, un traitement efficace était jusqu'à présent très difficile à obtenir. C'est pourquoi on considérait cette forme de cancer comme l'une des plus difficiles à soigner. Ainsi, la durée moyenne de survie des patients GIST métastasés était de 19 mois avant les traitements par imatinib.

Opération

L'intervention chirurgicale fait encore partie intégrante du concept thérapeutique associé aux GIST. L'opération, encore appelée « résection », continue de jouer un rôle central. Toutes les analyses confirment que la « résection R0 » (R-zéro) représente jusqu'à aujourd'hui le meilleur critère de pronostic. Les tumeurs opérables doivent toujours être retirées chirurgicalement, lorsqu'un retrait complet semble possible sur la base des résultats des analyses. Cependant, une seule opération ne suffit souvent pas à guérir une GIST. L'expérience montre qu'au moins 50 % des patients connaissent une récidive après une résection complète ou développent des métastases. Le taux de survie après cinq ans est d'environ 50 %.

La surveillance des patients à long terme et à intervalles rapprochés est donc primordiale, même après une ablation réussie de la tumeur. Les patients GIST ne doivent en aucun cas être considérés comme « guéris » après une intervention réussie et renvoyés chez eux sans surveillance régulière ultérieure (observations/contrôles de l'évolution).

Actuellement, les résultats positifs de thérapies adjuvantes ou néoadjuvantes par

imatinib en relation avec une opération sont encore mal établis (jusqu'à aujourd' hui, dans le seul cadre des études cliniques). Depuis cette année, les premiers résultats d'une étude américaine montrent qu'une thérapie adjuvante par imatinib - après une résection R0 réussie - pourrait s'avérer opportune. Dans ce cas, les patients ayant un risque de récidive élevé, c'est à dire présentant une tumeur primaire d'une taille supérieure ou égale à 6 cm, profiteraient davantage d'un traitement adjuvant avec une durée de survie sans récidive prolongée.

Thérapies ciblées

Les récentes évolutions dans le domaine des médicaments anticancéreux ont fait apparaître des thérapies ciblées avec les inhibiteurs de la transduction du signal, autrement dit des inhibiteurs de transmission des signaux à l'intérieur des cellules. Il s'agit d'un groupe de médicaments développés en laboratoire pour atteindre des cibles spécifiques dans les cellules tumorales. Parmi ces substances actives, l'imatinib et le sunitinib constituent deux thérapies ciblées efficaces en cas de GIST.

En première ligne - Le traitement par imatinib

L'imatinib mésylate (disponible chez nous sous le nom commercial Glivec®, aux USA Gleevec™ - nom de code de recherche STI 571), un médicament déjà utilisé avec succès en cas de leucémie myéloïde chronique (CML), a conduit à des résultats impressionnants depuis 2001 dans le traitement des GIST. L'imatinib est un dérivé de la phénylaminopyrimidine et se prend sous forme de comprimés. Son principe d'action se base sur le blocage du site de liaison à l'ATP de certaines tyrosines kinases. La preuve de l'implication d'un changement du récepteur kit (CD 117) dans l'apparition des GIST a conduit à l'utilisation de l'imatinib également dans le traitement de ce type de tumeurs. Grâce à l'excellente efficacité et la bonne tolérance de l'imatinib, avec un dosage de 400 mg/jour, les patients ont à leur disposition un traitement susceptible de leur apporter un bénéfice notable en termes d'espérance et de qualité de vie. Certains patients atteints de GIST métastasées ou inopérables bénéficient d'un traitement par imatinib depuis plus de six ans.

En dépit de l'efficacité de l'imatinib contre les GIST, il arrive parfois que la maladie continue de progresser chez certains patients. Lorsqu'une progression sous imatinib est suspectée, il est nécessaire de procéder à une évaluation détaillée de la situation afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'une progression et de déterminer si celle-ci est systématique (dans toutes les manifestations de la maladie) ou locale (limitée à un ou plusieurs sites). En cas de progression avérée, il convient généralement d'augmenter la dose de 400 mg à 800 mg d'imatinib par jour. En effet, une posologie de 800 mg/jour permet de stabiliser environ un tiers des patients.

En seconde ligne - Le traitement par sunitinib

L'inhibiteur de tyrosine kinase multifonctionnel à base de sunitinib (appellation commerciale : Sutent® ; nom de code de recherche : SU11248) permet aux patients souffrant d'une GIST métastasée et développant une résistance ou une intolérance à l'imatinib de bénéficier d'un autre traitement efficace. Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'autorité américaine FDA en janvier 2006 et par l'autorité européenne EMEA en juillet 2006 dans le traitement des GIST après échec d'un traitement par imatinib dû à une résistance ou une intolérance.

Contrairement au traitement par imatinib qui est permanent, le traitement par sunitinib se déroule par cycles de six semaines (selon les termes de l'autorisation) : quatre semaines de traitement, suivies de deux semaines de repos, avec une posologie de 50 mg par jour. Cependant, la pratique clinique d'une thérapie permanente avec une posologie de 37,5 mg/jour est de plus en plus répandue.

Réponse au traitement

Depuis des années, le principal critère d'évaluation de la réponse au traitement était la « réduction de taille de la tumeur ». Cependant, avec l'avènement des nouvelles thérapies ciblées par imatinib ou sunitinib, les critères permettant d'évaluer l'efficacité des traitements ont évolué et ont nécessité une nouvelle approche de la part des praticiens. En complément des critères de l'OMS ou RECIST où, jusqu'à présent, la réponse de tumeurs était évaluée au TC uniquement sur la base de la réduction de sa taille, le Dr. Choi de Houston et le Dr. Antoch d'Essen ont développé de nouveaux critères pour l'évaluation radiologique des GIST. Ces critères se fondent sur la mesure de la densité de la tumeur, puisqu'une réponse thérapeutique peut être établie même avec une taille de tumeur inchangée, dans le cas d'une diminution de la densité de cette tumeur. La densité de la tumeur est mesurée par tomographie computorisée et est exprimé en HU (Hounsfield-Units). Il est en outre important de noter que les métastases hépatiques peuvent être visibles uniquement après une diminution de la densité et que ce phénomène ne peut pas être confondu avec une progression de la maladie.

Études cliniques de nouvelles substances

À l'exception de l'imatinib et du sunitinib, il n'existe pas d'autres médicaments autorisés pour le traitement des GIST. Néanmoins, de nombreuses études cliniques en cours ou prévues à l'échelle internationale sur de nouvelles substances comme l'AMN 107 (Nilotinib, Tasigna®), le RAD 001 (Everolimus, Certican®), le dasatinib, le masitinib ou sur de nouveaux concepts thérapeutiques, comme les inhibiteurs HSP90, permettent d'espérer de nouvelles options thérapeutiques.

Suivi et contrôle de l'évolution

Dans la mesure où les récidives apparaissent dans 40 % des cas au cours des deux premières années, une surveillance étroite des patients de GIST sous thérapie médicamenteuse ciblée est absolument indispensable. Un bon suivi et un contrôle correct de l'évolution s'effectuent de manière interdisciplinaire, c'est-à-dire, avec la coopération de toutes les disciplines médicales. Les intervalles de contrôle – tous les trois à six mois – sont définis selon les groupes de risques et les méthodes d'examen selon la localisation de la tumeur primaire et des métastases. Les méthodes d'examen courantes les plus importantes sont les suivantes : examen physique général, échographie/ultrasons (sous conditions), analyses de sang/analyses en laboratoire et surtout, TC de l'abdomen. En fonction de la situation du patient et de la localisation de la tumeur primaire, il convient de recourir à d'autres méthodes d'examen complémentaires.

Recommandations thérapeutiques (Guidelines)

Recommandations disponibles et reconnues à l'échelle internationale pour le diagnostic, le traitement et le suivi des GIST :

- ESMO-Guidelines (European Society for Medical Oncology), recommandations européennes de mars 2004. Ces recommandations thérapeutiques sont en cours de révision et devraient faire l'objet d'une nouvelle publication, au plus tard au début de l'année 2008.
- NCCN-Guidelines (National Comprehensive Cancer Network), recommandations américaines datant du début de l'année 2007 et établies avec le concours de plusieurs experts GIST européens, y compris des experts allemands. www.nccn.org : NCCN Practice Guidelines in Oncology « Soft Tissue Sarcoma », V.3.2007 (PDF).

CONSEIL

Guidelines / Recommandations thérapeutiques :
Vous trouverez la traduction de la déclaration de Bad Nauheim après le chapitre 12 de ce Guide pour les patients. Les documents originaux des recommandations NCCN et ESMO sont publiés sur l'Internet.

Ces recommandations sont élaborées lors de conférences de consensus grâce à la collaboration internationale des plus éminents médecins du domaine des GIST et où le consensus représente toujours un travail commun. C'est pourquoi certains aspects du traitement des GIST peuvent faire l'objet de points de vue différents entre les experts de plusieurs pays.

La « Déclaration de Bad Nauheim » est une déclaration conjointe de toutes les organisations de patients GIST du monde entier effectuée à l'été 2007. Elle sert à promouvoir l'accès à un traitement approprié et à une prise en charge des patients GIST, quel que soit leur pays d'origine. Cette déclaration a été rédigée et signée par les représentants des organisations de patients GIST nationales lors d'une conférence internationale qui s'est tenue du 29 juin au 1er juillet 2007 à Bad Nauheim, en Allemagne.

1.1. Sarcomes et GIST

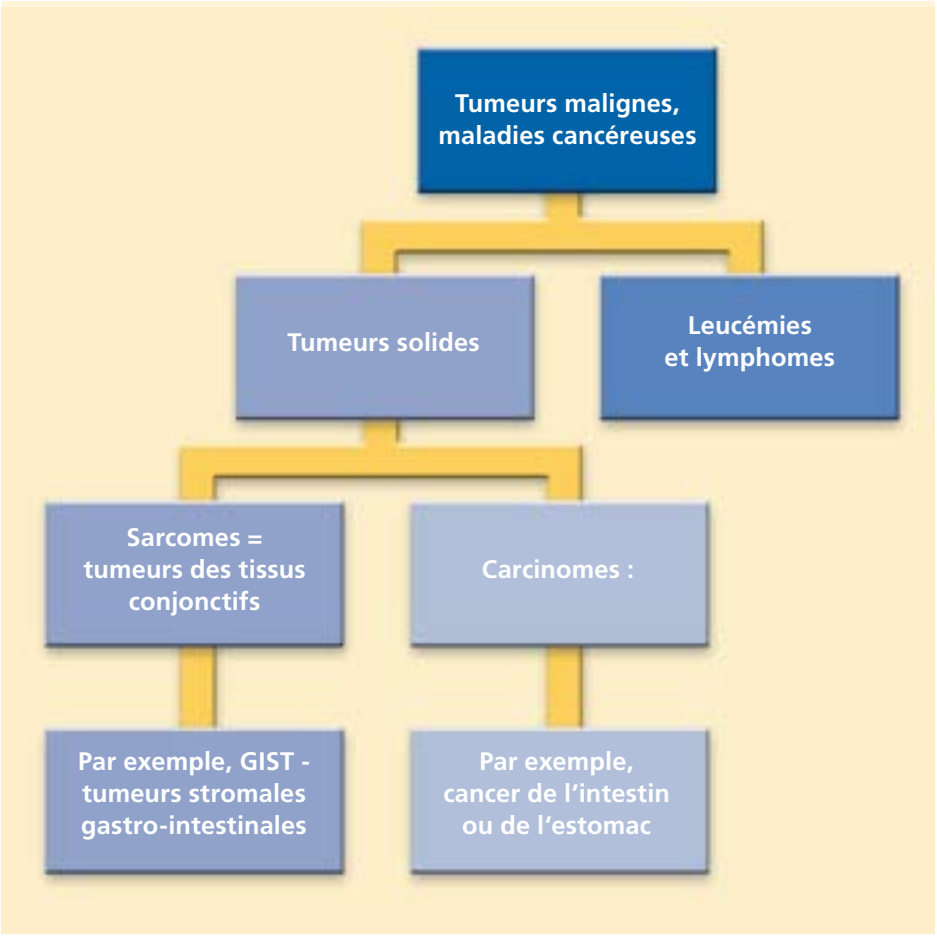
Le terme GIST signifie « gastro-intestinal stromal tumor » : tumeur stromale gastro-intestinale. Il s'agit de tumeurs des tissus conjonctifs (groupe des sarcomes), susceptibles d'apparaître à n'importe quel endroit du tube digestif (d'où l'appellation « gastro-intestinale »). Les sarcomes représentent un groupe à part de tumeurs malignes pouvant se situer dans les tissus conjonctifs ou musculo-squelettiques (os et muscles).

Les sarcomes ne peuvent être comparés à des formes plus répandues de cancers tels que les carcinomes du poumon, de l'intestin ou du sein qui se développent à partir de cellules épithéliales servant à constituer les organes glandulaires.Cette différence est importante, car elle justifie à elle seule que les deux types de cancer se comportent différemment et doivent donc être traités de manière très différente.

Avec une incidence de 1 % de toutes les tumeurs malignes, les sarcomes sont bien plus rares que les carcinomes. En raison de cette fréquence très basse, il existe peu d'oncologues spécialisés dans le traitement de ces tumeurs. Environ 10-15 % des sarcomes se situent dans le tube digestif.

La majeure partie des « tumeurs gastro-intestinales mésenchymateuses » appartient au type des GIST, une classe de tumeurs reconnue et définie en tant que telle en 1998 seulement.

Comme pour de nombreux types de cancers, la cause des GIST (l'événement initial) reste très mal comprise. En termes simples, les GIST résultent d'une modification du patrimoine génétique (c-Kit, PDGFR) au sein de la cellule d'origine. Ces mutations conduisent à une activation anormale de certains récepteurs causant une stimulation permanente de signaux et donc une division cellulaire incontrôlée.


Tumeurs malignes, maladies cancéreuses
Tumeurs solides
Leucémies et lymphomes
Sarcomes = tumeurs des tissus conjonctifs
Carcinomes :
Par exemple, GIST - tumeurs stromales gastro-intestinales
Par exemple, cancer de l'intestin ou de l'estomac

Quelques chiffres concernant les GIST

Fréquence (pour 1 million d'habitants)	env. 15 cas
Âge moyen au début de la maladie	55 à 65 ans
Âge moyen à l'association « Das Lebenshaus »	58 ans
Distribution en fonction du sexe	Hommes env. 54 % / Femmes env. 46 %
Cas connus de GIST pédiatriques dans le monde	env. 60 cas

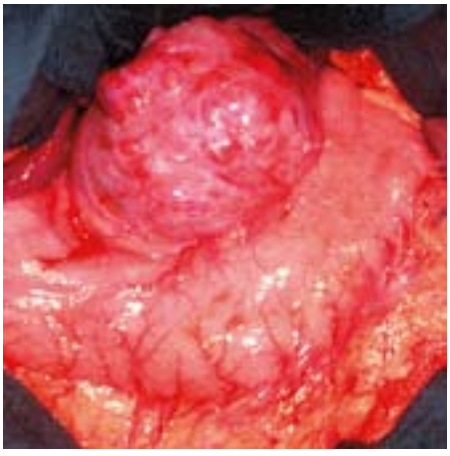
Taille de la tumeur primaire lors du diagnostic n* = 147:

Inférieure à 5 cm	env. 30%
Supérieure à 5 cm	env. 70%

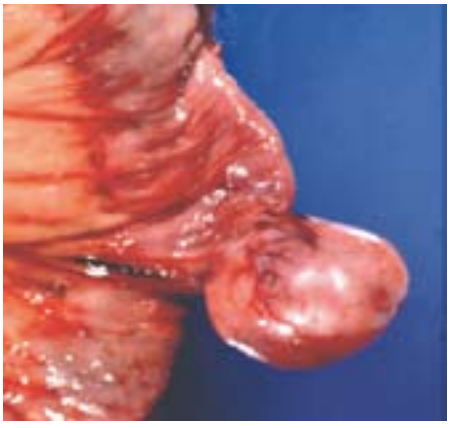
*n = nombre total

1.2. Localisation

Environ 50-70 % de toutes les GIST surviennent au niveau de l'estomac, 20-30 % dans l'intestin grêle, 5-15 % dans le gros intestin et le rectum. Dans de rares cas (<5 %), elles apparaissent également au niveau de l'œsophage ou de la cavité abdominale. Les principaux paramètres permettant d'évaluer le pronostic sont : la taille de la tumeur et l'index mitotique (nombre de mitoses = valeur indicatrice de la vitesse de division des cellules). La fréquence maximale des GIST est observée chez des patients âgés de 50 à 60 ans.



GIST primaire locale limitée dans l'estomac



GIST primaire locale limitée dans l'intestin grêle

INFO

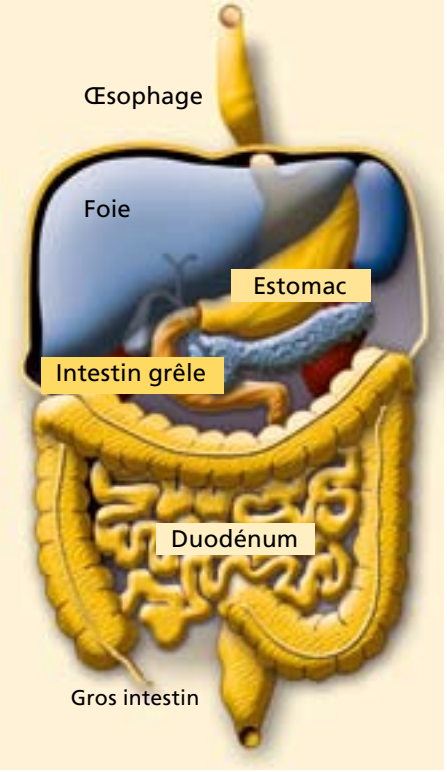
Organe/partie d'organe	Temps de résidence de la nourriture
Œsophage (Oesophagus)	2 à 3 secondes
Estomac Entrée de l'estomac Sac creux élastique en forme de J Pylore	2 à 4 heures
Intestins	
Intestin grêle (longueur de 3 à 5 mètres) Duodénum Jéjunum Iléum – avec invagination iléo-colique	1 à 4 heures
Gros intestin (longueur env. 1,5 mètre) Gros intestin = 4 segments différents : Côlon, appendice Rectum Anus	10 heures à quelques jours
Péritoine	
Mésentère	
Épiploon	

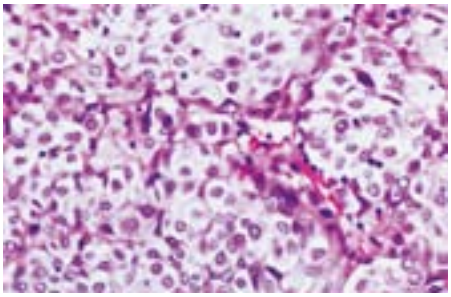
Localisation chez un large groupe de patients

	N* = 147	n* = 486	Bibliographie
Estomac	62 %	45%	39-70%
Intestin grêle	27 %	41%	20-35%
Duodénum	n. r.	4 %	n.r.
Gros intestin	8 %	7%	5-15%
Œsophage	3 %	1%	< 5%

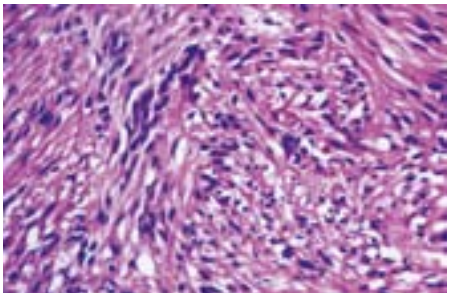
* n = nombre total n.r. = nombre non renseigné

Le type cellulaire à l'origine de l'apparition des GIST va des cellules fusiformes (la plupart des cas : 70-80%) aux cellules épithélioïdes (20-30 %). Dans de rares cas, la croissance est de type néomorphe (mixte) et sa fréquence dépend des organes d'origine.





Cellules épithélioïdes GIST
sous le microscope



Cellules fusiformes GIST
sous le microscope

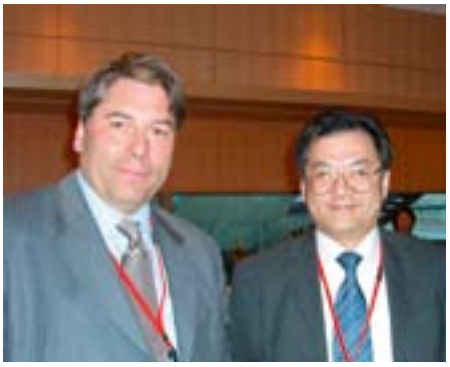
1.3. Histoire et critères

En 1941 déjà, deux scientifiques nommés Golden et Stout s'étaient fortement intéressés aux tumeurs des tissus conjonctifs situées au niveau du tube digestif. Au cours des années suivantes, d'autres chercheurs comme Martin, Brown et Pike ont travaillé sur les tumeurs rares du tube digestif. Progressivement, le nom et la classification de ces dernières ont évolué en fonction de l'état d'avancement des recherches. Ainsi, il est possible de trouver des GIST classifiées comme des « néoplasies leiomyomateuses » ou « leiomyoblastomes » dans les travaux des années 60.

C'est en 1983 que Mazur et Clark ont, pour la première fois, utilisé le terme « GIST ». Cependant, ce n'est qu'en 1998 que le sarcome a pu être classé dans le tube digestif après que le pathologiste japonais Hirota ait observé que les mutations à l'origine des GIST se trouvaient dans c-kit. Avant 2000, les GIST étaient classées parmi les différents sarcomes des tissus conjonctifs. De même, les « tumeurs nerveuses gastro-intestinales autonomes » (GANT) sont classées dans les GIST, car également associées aux mutations dans la protéine c-kit.

INFORMATION

Kit provient du mot anglais « kitten » (chaton). Le CD117 ou c-kit est l'homologue cellulaire de l'oncogène v-kit, décrit pour la première fois en 1986 dans le virus HZ4 de sarcome félin.

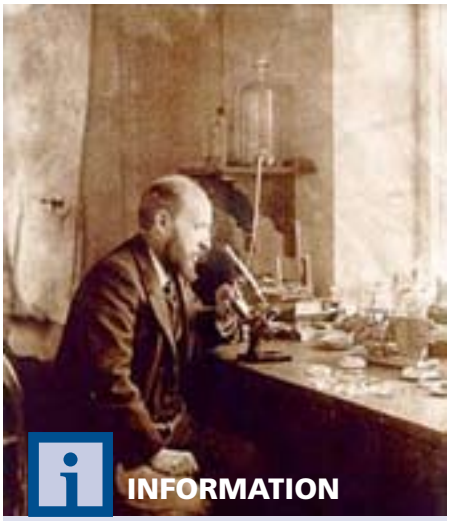


Prof. S. Hirota – à droite,
auprès du Dr. P. Reichardt – lors
d'un congrès international

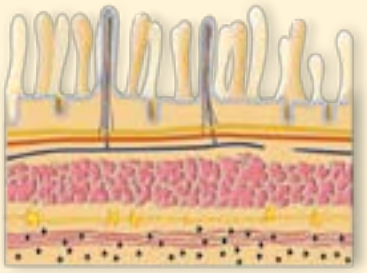
Les deux critères principaux permettant de classifier une tumeur des tissus conjonctifs comme une GIST sont : d'une part la localisation, c'est à dire le lieu d'apparition de la tumeur originale (également nommée tumeur primaire) et d'autre part la présence du gène défectueux (muté), le gène « c-kit » (CD117). Aussi, afin d'établir un diagnostic et de définir un traitement efficace contre les GIST, il est essentiel de rechercher la présence du gène c-kit (CD117) dans les cellules tumorales. Ce test doit être effectué par un pathologiste expérimenté dans le domaine des GIST.

Outre la détection de la présence de CD117 (c-kit), il semble que la mutation d'activation au niveau d'un des exons du récepteur kit (explications ci-après) soit cruciale. Celle-ci conduit à une activation continuelle de la tyrosine kinase. Il en résulte une division incontrôlée des cellules ainsi qu'une résistance à l'apoptose (mort programmée des cellules). Des explications sur ce point suivent ci-après.

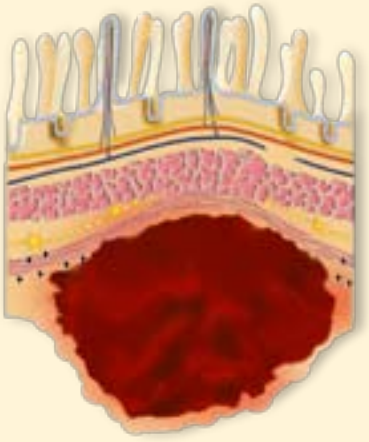
Il convient de préciser ici que 5 % de toutes les GIST n'expriment pas le caractère c-kit : il s'agit de GIST kit-négatives.



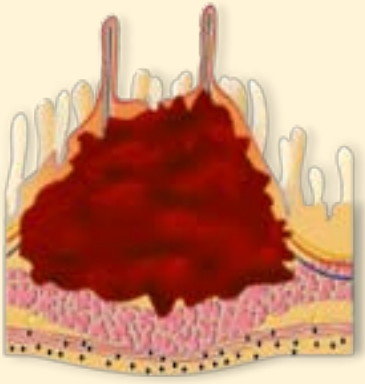
Santiago Ramón y Cajal:
Les cellules de Cajal tiennent leur nom de l'anatomiste espagnol et prix Nobel Santiago Ramón y Cajal (1852-1934). Elles stimulent les mouvements ondulatoires du tube digestif destinés à faire transiter les aliments digérés (mouvements péristaltiques).



Coupe d'une paroi gastrique saine



Une GIST apparaît sur le bord externe de la paroi gastrique

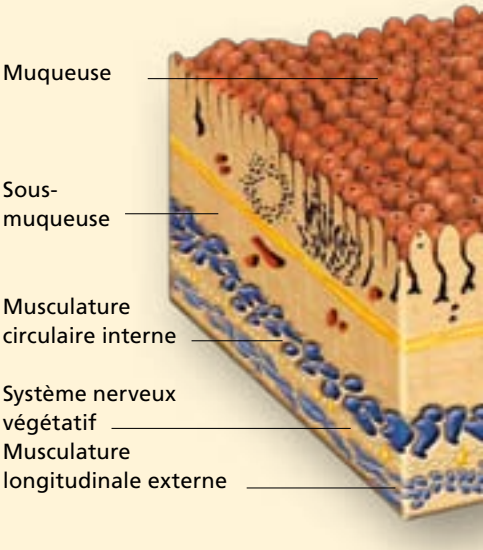


Un cancer de l'estomac apparaît sur le bord interne de la paroi gastrique

1.4. Localisation des GIST

La médecine a aujourd'hui une meilleure compréhension des GIST qu'il y a quelques années. Auparavant, il était supposé que les GIST se développaient à partir des cellules des muscles lisses du tube digestif. La découverte de l'association de la protéine c-kit avec les GIST a contribué à réaliser que les muscles n'étaient pas à l'origine des tumeurs. On pense actuellement que les GIST se développent à partir de cellules dont les « cellules interstitielles de Cajal » sont originaires ou directement à partir de ces dernières.

Les cellules interstitielles de Cajal sont des petites cellules disposées autour des fibres nerveuses, sur le bord externe de la paroi du tube digestif. Ce type cellulaire est une sorte de « métronome » (pacemaker cells) pour les cellules du tube digestif. Les GIST apparaissent donc dans la paroi des organes de digestion. Cependant, elles ne grossissent pas dans les organes : elles poussent à l'extérieur, dans la cavité abdominale. C'est pourquoi elles ne sont souvent identifiées que tardivement, une fois qu'elles ont atteint une taille conséquente.



1.5. Stades de la maladie

Toutes les GIST ne sont pas identiques. Elles apparaissent sous des formes les plus diverses :

- De petites tumeurs de 1-2 cm, presque insignifiantes
- Des tumeurs opérables bien isolées
- Une grande masse tumorale remplie de vaisseaux sanguins
- Des métastases tapissant les tissus abdominaux comme des perles

En règle générale, comme pour de nombreux autres types de tumeurs, une GIST détectée rapidement et traitée selon les dernières recommandations permet d'espérer une évolution correcte de la maladie et du pronostic.

Contrairement à certains autres cancers, il n'existe aucune classification des stades de la maladie pour les GIST. Cependant, on trouve dans les publications, dans les recommandations thérapeutiques (Guidelines) et les comptes-rendus d'études des termes récurrents désignant les différents stades de la maladie :

- Petite GIST située sous les muqueuses
- Tumeur primaire opérable, limitée localement
- GIST inopérable et/ou GIST métastasée (également, GIST avancée) avec quelques métastases éloignées ou importantes
- Récidive locale ou progression locale : Développement de la maladie à l'endroit de la tumeur primaire, à l'emplacement de chacun des métastases ou formations de nouvelles métastases
- Progression systémique : Développement global de la maladie
- GIST familiale (chapitre 1.8)
- GIST pédiatrique (chapitre 10).
- Des formes particulières comme l'EGIST ou la triade de Carney (chapitre 1.10)

1.6. GIST et métastases

Des métastases sont présentes chez environ la moitié des patients nouvellement diagnostiqués avec une GIST. Comme dans la plupart des maladies cancéreuses, les cellules tumorales migrent dans d'autres organes par l'intermédiaire de la circulation sanguine pour y former des « tumeurs secondaires » malignes, appelées métastases. Les métastases issues de GIST apparaissent principalement au niveau du foie ou de la cavité abdominale. Elles peuvent être plus dangereuses que la tumeur primaire. Elles sont capables de former un réseau, de grossir, de se répandre et de détruire les tissus. Elles peuvent parfois paralyser un organe et se révèlent, la plupart du temps, plus délicates à traiter que les tumeurs d'origine. Les GIST ne métastasent que très rarement au niveau des ganglions lymphatiques, des poumons, des os ou du cerveau.

Métastases GIST lors de l'établissement du diagnostic :

Intra-abdominales	**~ 90%**
Foie	50-65%
Péritoine (+/-foie)	20-35%
Ganglions lymphatiques	4-6%
Extra-abdominales	**~ 10%**
Os	6%
Poumons	2%
Peau/Tissus sous-cutanés	<1%

INFORMATION

Métastases :
Le coeur pompe environ 5 à 6 litres de sang par minute dans l'organisme. Cela signifie que les cellules GIST présentes dans le sang se propagent très rapidement dans l'ensemble du corps. Elles parviennent jusqu'au flux sanguin lorsqu'une tumeur éclate et provoque des saignements internes. Un tel événement peut survenir lorsque la GIST est découverte trop tard, dans le cadre d'une opération ou encore à cause d'une biopsie (prélèvement d'un échantillon de tissu). Il est donc d'une capital que les opérations et les biopsies des GIST soient réalisées par des chirurgiens expérimentés dans le domaine de l'oncologie.

Métastases osseuses des GIST

Elles apparaissent plutôt rarement, dans moins de 6 % des cas, et extrêmement rarement lors du premier diagnostic. Elles sont plutôt diagnostiquées à une phase avancée de la maladie ou au cours d'une progression lente de cette dernière.

Il n'existe encore que très peu d'informations concernant les options de traitement des métastases osseuses au niveau international. On a donc tendance à transférer les expériences acquises avec les métastases osseuses des autres maladies cancéreuses au traitement des métastases osseuses des GIST. Ainsi, une irradiation des tumeurs permet dans de nombreux cas de soulager la douleur ou de réduire les métastases. À cet égard, il faut veiller à conserver une fenêtre possible d'opération après l'irradiation.

En ce qui concerne les traitements médicamenteux, on utilise généralement l'acide zolédronique (un bisphosphonate, par exemple le Zometa® de Novartis) destiné à traiter les métastases osseuses. On dispose cependant à ce jour de très peu de données et d'expériences sur la réelle efficacité de ce traitement pour les GIST. Pour certaines lignées cellulaires LMC, le Zometa® a néanmoins fait preuve d'un « effet antitumoral » en combinaison avec imatinib.

1.7. Les GIST et le foie

En cas de GIST, votre foie fera l'objet d'une surveillance accrue. Ceci pour deux raisons majeures :

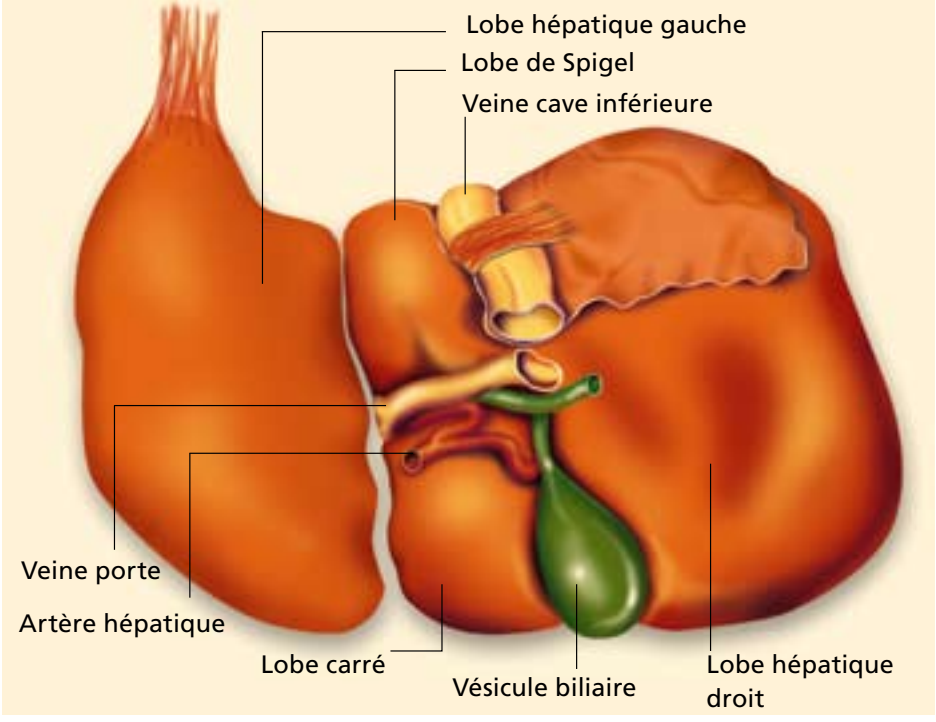
1. Premièrement, parce que les métastases (tumeurs secondaires) de GIST apparaissent souvent au niveau du foie.
2. Deuxièmement, parce que les médicaments comme l'imatinib et le sunitinib sont transformés dans le foie (métabolisation). Plus d'informations sur ces points sont disponibles dans le chapitre consacré aux traitements.

Les métastases hépatiques GIST

Les métastases hépatiques GIST

Le foie est l'organe où la majeure partie des métastases issues de tumeurs primaires gastro-intestinales tendent à se développer. C'est également le cas pour les GIST. Le sang, en provenance de l'estomac et des intestins, est directement conduit vers le foie. Ce dernier filtre le sang, il peut donc capter de petites cellules microscopiques de GIST présentes dans le flux sanguin. Ensuite, des facteurs particuliers peuvent favoriser l'installation, la survie et la croissance de ces cellules tumorales dans le foie.

Régulièrement, les patients découvrent le terme de « kyste » dans les résultats d'analyses. Un kyste est un sac clos comprenant une ou plusieurs cavités avec un contenu liquide. Leur formation peut avoir des causes tout à fait différentes et le contenu peut être du liquide interstitiel, du sang ou du pus. Les kystes hépatiques sont relative-



ment courants et leur présence est totalement inoffensive (de même que les kystes rénaux présents dans les reins).

Dans le cas des GIST, il convient de différencier ces corps inoffensifs des métastases de GIST transformées en kystes. L'examen sera facilité en étudiant l'historique de l'évolution de la maladie ou en recherchant un deuxième avis auprès d'un médecin expert en GIST.

Dans le cadre des relations entre les GIST et le foie, on se demande très souvent s'il est possible de réduire la probabilité d'apparition de métastases hépatiques (et donc de se protéger) par un régime alimentaire spécial. Il n'existe aucune donnée concluante soutenant l'hypothèse d'un régime efficace. De manière générale, les médecins conseillent une alimentation saine et équilibrée, ainsi qu'une réduction éventuelle de la consommation d'alcool, si celle-ci est exagérée.

IMPORTANT

Même en présence de métastases de GIST dans le foie, il s'agit toujours d'une GIST et non d'une tumeur hépatique. Une telle métastase dans le foie est issue de cellules de GIST et doit être traitée en tant que telle.
Le cancer du foie correspond à un autre type cancéreux et son origine se situe réellement dans le foie. De plus, il faut savoir qu'aucun médecin ne peut prédire si un patient souffrant de GIST va développer des métastases hépatiques.

1.8. GIST familiale

La majorité des patients atteints de GIST n'a pas hérité de leurs parents la mutation génétique responsable de la maladie. En fait, ces patients ont développé à un moment de leur vie une modification initiale de leur gène c-kit, ou plus rarement du gène PDGFRA, qui a provoqué une série d'événements ayant abouti à la formation d' une GIST. Important : Chez ces patients, ces mutations s'opèrent uniquement dans les cellules tumorales. Toutes les autres cellules de l'organisme, bien que possédant des gènes c-kit et PDGFRA, ne sont pas modifiées.

En revanche, les patients affectés par une GIST familiale - un type très rare – ont hérité du gène muté de l'un de leurs parents. Contrairement à la « GIST classique », ces patients portent les mutations du gène c-kit ou PDGFRA dans toutes les cellules de leur corps. C'est ainsi que les GIST peuvent survenir très fréquemment dans ces familles du fait de mutations germinales. Dans les cas de GIST familiales, l'élément déclencheur est déjà présent dans toutes les cellules du corps, ce qui signifie qu'une première étape vers l'apparition de la maladie est déterminée dès la naissance. En conséquence, la probabilité de développer une GIST (peut-être même à un âge plus précoce) est plus élevée qu'avec une GIST « normale ».

IMPORTANT

Le terme GIST familiale ne signifie pas que le porteur du gène affecté de mutation soit obligatoirement condamné à être atteint de GIST.
Jusqu'à aujourd'hui, on a dénombré à l'échelle internationale moins de 20 cas de GIST familiales, principalement en France et au Japon.

1.9. EGIST – Tumeurs stromales extra-gastrointestinales

On trouve de temps en temps le terme « EGIST » dans la littérature ou dans les comptes-rendus de patients. Le E correspond à « extra-gastro-intestinal » et signifie que la tumeur ne se trouve pas dans le tube digestif, mais dans la cavité abdominale. De nouvelles conjonctures récentes les classifient néanmoins de moins en moins comme EGIST, mais comme des formes évolutives de GIST normales. Il s'agit alors le plus souvent de plusieurs tumeurs primaires ou d'une vaste formation de métastases dans la cavité abdominale (péritoine).
Voici quelques données actuelles sur les EGIST :

- Dans env. 80 % des cas, les EGIST se trouvent dans l'épiploon (réseau tissulaire) ou dans le mésentère (tissu de soutien du péritoine).
- Les EGIST peuvent montrer une différenciation de type cellulaire fusiforme.
- Le fait selon lequel les EGIST apparaîtraient surtout chez les jeunes adultes est faux.
- Le traitement de choix d'une EGIST à un stade primaire ou non métastasé est la résection chirurgicale.
- Une thérapie médicamenteuse par imatinib devrait toujours être envisagée en cas d'EGIST avancée ou métastasée.

1.10. Triade de Carney

Une autre manifestation des GIST est la triade de Carney. Elle apparaît très fréquemment chez les patients les plus jeunes et a été décrite la première fois par le Dr. J. Aidan Carney, à cette époque encore en lien avec les léiomyosarcomes de l'estomac. La triade de Carney est en fait une combinaison syndromale d'une GIST avec un paragangliome extrasurrénalien et un chondrome pulmonaire.

Paragangliome

(syn. chémodectome, tumeur chromaffine) est une tumeur neuroendocrinienne, généralement bénigne, qui se développe à partir d'un ganglion autonome (paraganglion). Le système parasympathique comme le système nerveux peuvent être affectés par des paragangliomes. Selon leur localisation, 10-40 % des paragangliomes sont malins et peuvent provoquer une dissémination de tumeurs (métastases). Cependant, il n'existe pas de critères fiables pouvant prédire le caractère malin de ces tumeurs.

Chondromes pulmonaires

Les chondromes pulmonaires sont des tumeurs pulmonaires bénignes. Elles ne provoquent que peu de symptômes, éventuellement un essoufflement ou un halètement. Carney rapporte en 1999 que 76 % de ses patients ont développé des chondromes. Ces tumeurs sont habituellement traitées par chirurgie. Les petites tumeurs asymptomatiques peuvent rester sans traitement en raison de leur bénignité.
Vogl et al. ont également rendu compte en 2004 de thermoablations réussies de chondromes.

Dans le cas de ce syndrome peu documenté dans la littérature médicale, la radiologie peut apporter une aide importante à la détection ou l'exclusion d'apparitions simultanées d'au moins deux des trois entités tumorales.

Chez quelques patients concernés par ce syndrome, d'autres tumeurs sont apparues :

- Des adénomes corticosurrénaliens (tumeur bénigne des glandes surrénales)
- Un léiomyome de l'œsophage (tumeur bénigne)

En 1999, Carney analyse les cas de plus de 79 patients :

- 22 % avaient développé les trois types de tumeurs
- 53 % avaient développé des GIST et des chondromes
- 24 % avaient développé des GIST et des paragangliomes
- 1 % avaient développé des chondromes et des paragangliomes, sans GIST

Il a été fréquemment constaté chez les patients un intervalle de 5 ans entre le développement d'une deuxième tumeur. Chez de nombreux patients, cet intervalle s'étendait jusqu'à 20 ans. La triade de Carney ne semble pas être une maladie héréditaire. Globalement, ce syndrome touche prioritairement des patients âgés de moins de 35 ans. Dans ces cas, les éléments relatifs aux GIST semblent plutôt correspondre aux facteurs des GIST pédiatriques. Les patients souffrant de la triade de Carney ne disposent pas d'autres pronostics ni de traitements différents que ceux atteints uniquement de GIST.

Dr. J. Aidan Carney

INFORMATION

Une définition générale possible pour les GIST :

Tumeurs non épithéliales, mésenchymateuses dans le tube digestif (tumeurs/sarcomes des tissus conjonctifs) non classées dans les tumeurs myogènes ou neurogènes. Elles sont issues des « cellules interstitielles de Cajal » (ou du type cellulaire à l'origine de ces dernières) et se distinguent par un « marqueur » immunohistologique commun, CD117 / c-kit (>95 % des cas).

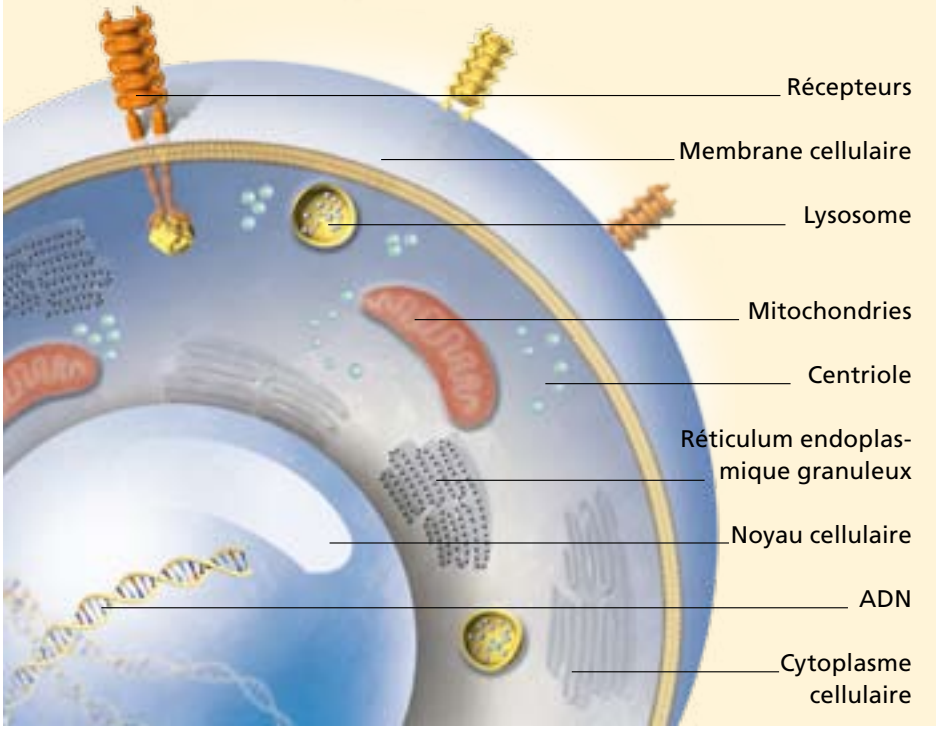
2.1. Gène et récepteurs

Le patrimoine génétique humain se compose d'environ 30 000 gènes différents. Chacun d'entre eux est formé d'ADN (substance porteuse de l'information génétique) contenue dans chaque cellule de l'organisme.

Les gènes assurent notamment la production de types spécifiques de protéines par les cellules. Certaines de ces protéines communiquent avec d'autres cellules ou d'autres gènes. Les cellules ont besoin, entre autres, de récepteurs (comparables à des antennes) qui les aident à capter les informations transportées par les protéines messagères. Les récepteurs sont construits selon les plans fournis par le gène correspondant présent dans la cellule. Par exemple, le gène c-kit contient une sorte de mode d'emploi expliquant à la cellule comment construire les récepteurs c-kit.

Si une cellule comprend un gène c-kit défectueux, elle est programmée à fabriquer des protéines défectueuses (des récepteurs c-kit défectueux), ce qui provoque finalement des GIST.

L'origine (l'événement déclencheur) du défaut génétique, et donc des GIST, reste très mal comprise, comme cela est d'ailleurs le cas pour de nombreux types de cancers.

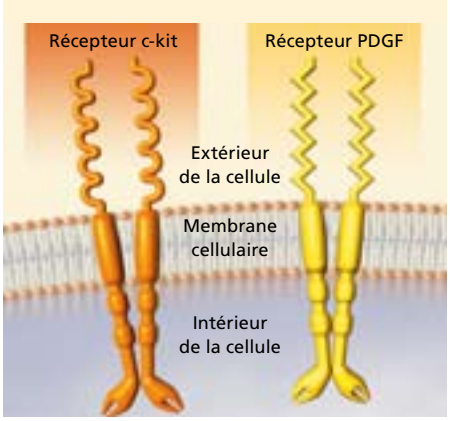


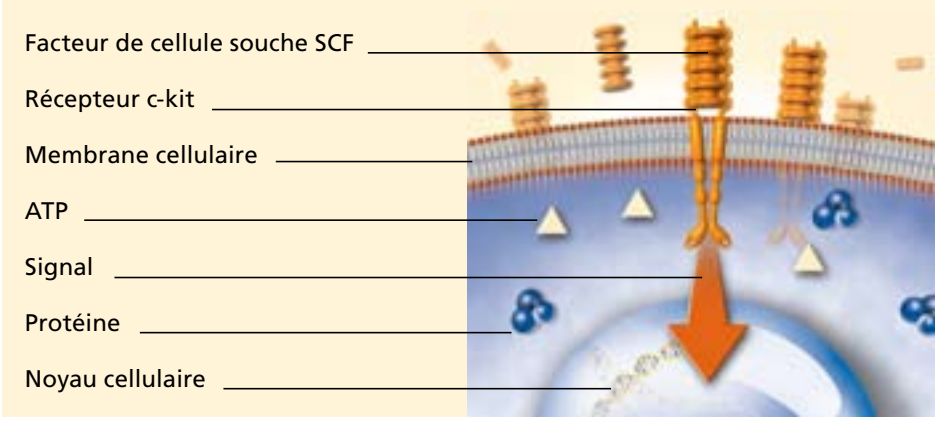
IMPORTANT

Ceci est essentiel pour les personnes touchées par la maladie.
Il n'existe aucune réponse aux questions telles que : « Pourquoi MOI ? » « Quel a été l'élément déclencheur dans ma vie ? » « Que n'ai-je pas fait correctement ? » Il n'existe en effet aucune preuve que certains profils personnels définis soient plus victimes de GIST ou d'autres cancers, ou que ces maladies soient déclenchées par des moments douloureux de la vie. Même si vous avez été exposé par un mode de vie défini aux quelques facteurs de risque de cancer documentés scientifiquement, par exemple le tabagisme, il est préférable, pour vivre avec cette affection, de vous libérer de tout reproche.

INFORMATION

À l'intérieur du noyau des cellules se trouvent les chromosomes, les porteurs de notre patrimoine génétique. Chaque cellule humaine comprend 46 chromosomes : 23 sont d'origine maternelle et les 23 autres sont d'origine paternelle. Les chromosomes sont composés d'ADN (acide désoxyribonucléique), elle-même formée de nucléotides (base, sucre et acide phosphorique). Chaque paire de nucléotides forme un gène.





2.2. Les récepteurs c-kit et PDGFRA

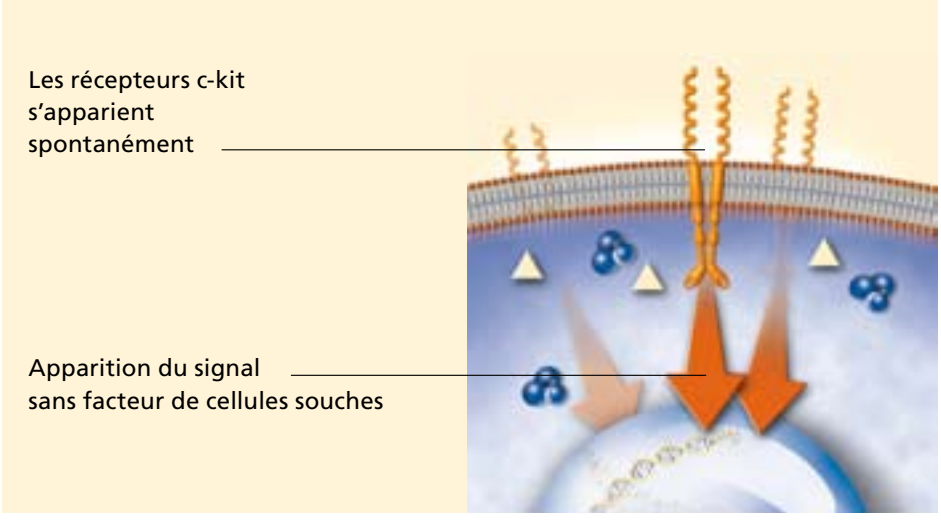
La plupart des GIST surviennent à partir d' un défaut (mutation génétique)au niveau du gène c-kit. D'autres cas, en proportion moindre, sont dûs à des mutations du gène PDGFRA. Enfin, il arrive que certaines GIST ne soient liées à aucune mutation génétique (type sauvage). C-kit et PDGFRA appartiennent tous les deux à une grande famille de protéines : les récepteurs de tyrosines kinases. On a recensé environ 90 de ces récepteurs protéines dans le corps humain, tous ont des fonctions et des missions différentes.

Comme nous l'avons dit précédemment, le gène c-kit contient les informations nécessaires à la fabrication du récepteur c-kit et le gène PDGFRA permet la fabrication du récepteur PDGFRA. Les gènes des cellules GIST ont subi des modifications génétiques (mutations) qui les incitent à fabriquer des récepteurs c-kit et PDGFRA défectueux. Ces disparités dans les récepteurs c-kit et PDGFRA vont alors déclencher les processus tumoraux suivants au sein des cellules GIST :

- Une croissance cellulaire incontrôlée permettant aux tumeurs de grossir.
- Le blocage des signaux importants pour la mort cellulaire, ce qui permet aux cellules GIST de survivre.
- Une forte absorption de sucre qui alimente les cellules GIST et favorise leur croissance.
- La migration des cellules GIST vers d'autres sites, favorisant ainsi la formation de nouvelles tumeurs

Les récepteurs c-kit et les récepteurs PDGFRA sont des protéines (antennes) disposées par centaines à la surface de la cellule. Une partie de ces récepteurs se trouve à l'extérieur de la cellule (domaine extracellulaire) et une partie à l'intérieur de cette dernière (domaine intracellulaire). Les deux domaines sont reliés l'un à l'autre par le domaine transmembranaire qui passe à travers la membrane cellulaire (la « peau » de la cellule).

Dans une cellule fonctionnant normalement, un signal moléculaire appelé « facteur des cellules souches » (SCF) se fixe sur la partie extracellulaire des récepteurs c-kit. Cet événement induit l'appariement de deux récepteurs c-kit (antennes), qui à son tour, active un « moteur » situé dans le domaine intracellulaire du récepteur et appelé tyrosine



kinase. Ce moteur induit différentes réactions chimiques (signaux en cascade) dans la cellule. L'activation des récepteurs c-kit conduit donc à l'envoi d'un signal qui aboutit à la division, à la croissance et à la survie de la cellule. Normalement, ce signal de croissance est constitué d'une impulsion courte qui s'arrête très rapidement. Les récepteurs PDGFRA sont activés par l'interaction d'un autre facteur de croissance, le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor).Dans une cellule GIST, le gène c-kit est muté (donc modifié) dans 85 %-90 % des cas. Lorsque le gène c-kit est muté, les récepteurs ne sont pas parfaitement construits. Les mutations dans c-kit conduisent à un changement de la fonction des récepteurs (antennes) : ceux-ci s'apparient alors spontanément (sans raison), ce qui aboutit à une activation incontrôlée et permanente de la tyrosine kinase. Cela signifie donc que, même en l'absence du signal moléculaire (SCF ou PDGF) induisant normalement la division, les récepteurs stimulent la division des cellules GIST et donc leur survie.

Ce sont précisément les structures cellulaires comme les récepteurs c-kit et PDGFRA qui permettent d'imaginer de nouveaux principes actifs thérapeutiques. À cet effet, la médecine moderne a développé des traitements médicamenteux à ciblage précis. Les thérapies ciblées par imatinib, sunitinib ou nilotinib bloquent l'émission de ces signaux vers le noyau des cellules et empêchent ainsi la prolifération incontrôlée des cellules tumorales. Si nous reprenons l'exemple de la maison, cela signifie que ces traitements ciblent notre transformateur (la tyrosine kinase) sur le récepteur à l'intérieur de la cellule. Vous en apprendrez davantage sur l'imatinib, le sunitinib et le nilotinib dans le chapitre consacré aux thérapies ciblées.

EXEMPLE

Une comparaison simple : Imaginons que la cellule saine soit une maison avec de nombreuses sonnettes (= récepteurs c-kit) et qu'il soit nécessaire d'appuyer simultanément sur deux boutons de sonnette voisins kit1 + kit2 pour obtenir une sonnerie dans la maison. Lorsque l'on appuie sur deux boutons de sonnette voisins kit1 + kit2 simultanément avec le doigt, on active un transformateur (tyrosine kinase), qui envoie un signal au centre de la maison (noyau cellulaire). On sonne et la cellule se divise. À un moment où à un autre, on arrête de sonner : la cellule stoppe sa division.

Dans une cellule GIST défectueuse, les boutons de sonnette kit1 et kit2 sont mal montés et envoient en permanence une impulsion au transformateur sans que l'on appuie dessus de l'extérieur. Le transformateur envoie donc constamment un signal vers le centre de la maison : il sonne. La sonnerie est permanente. Cela signifie donc que, puisque le bouton de sonnette est défectueux et constamment en état de marche, la division ne s'arrête jamais, même en l'absence de signal extérieur. La cellule GIST se divise donc en permanence.

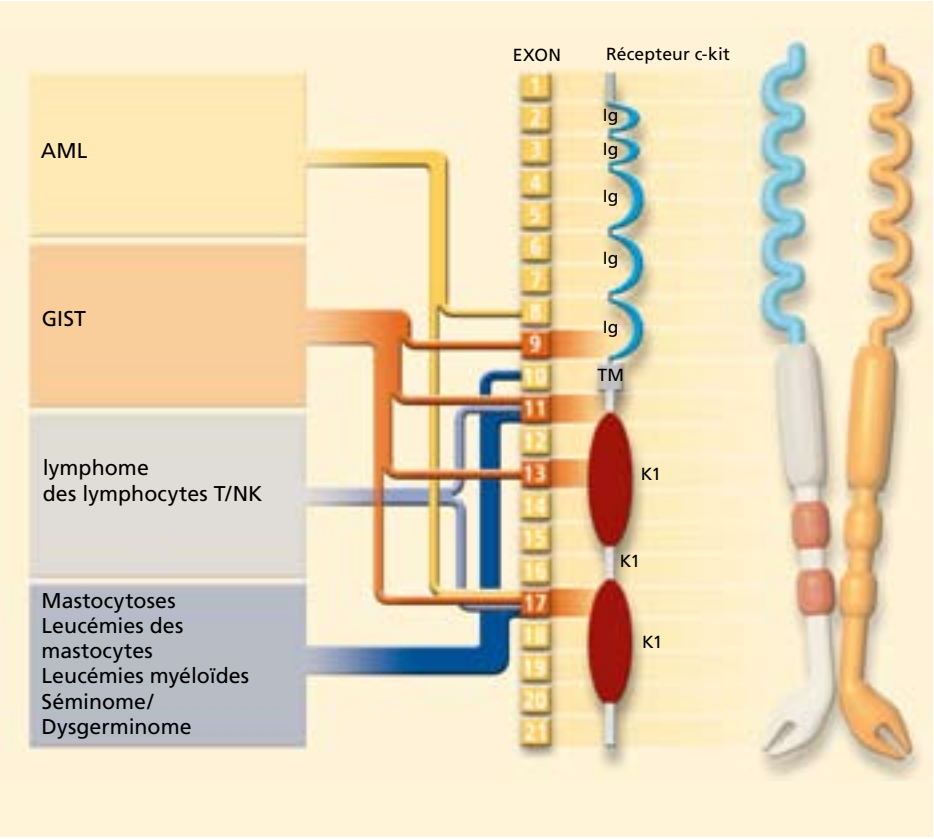
2.3. Mutations primaires en cas de GIST

Quand un patient GIST est nouvellement diagnostiqué, il est possible de détecter les mutations/modifications suivantes :

- Mutation dans le gène c-kit dans 80-85 % des cas
- Mutation dans le gène PDGFRA dans 5-10 % des cas
- Autres cas : aucune mutation (type sauvage) dans 10 % des cas, ou mutation non détectée

On sait aujourd'hui que si certains patients présentent plusieurs mutations/modifications, les patients atteints par une tumeur primaire peuvent être affectés par une seule mutation/modification. On parle de « mutation primaire » : il s'agit de la mutation/modification définie au premier diagnostic, avant tout traitement. Ces mutations primaires dans les gènes c-kit ou PDGFRA apparaissent dans des zones précises (adressables) des gènes, les « hot-spot ».

Vous souvenez-vous de l'ADN dont nous avons parlé au début de ce chapitre ? Dans certains cas, l'ADN d'un gène peut être assez long et seules certaines sections appelées « exons » sont nécessaires à la fabrication des récepteurs protéines. Ces « hot-spots » ou « exons » sont numérotés de la même manière que les maisons dans une rue. La science utilise ces coordonnées pour désigner précisément les lieux de mutation/modification sur le gène ou sur le récepteur correspondant. Le gène c-kit, par exemple, est divisé en 21 exons. En cas de GIST, les mutations/modifications du gène c-kit se situent sur les exons 9, 11, 13 et 17 et les mutations/modifications du gène PDGFRA sur les exons 12, 14 et 18.



Comme expliqué précédemment, certains GIST dits « de type sauvage » ou « wild type », ne présentent pas de mutations repérables. . Presque tous les GIST pédiatriques ainsi que les GIST liées à une autre affection – la neurofibromatose, sont caractérisées par une mutation primaire du type sauvage. Il est possible que d'autres mutations/modifications encore inconnues et localisées dans d'autres sections de gènes soient à l'origine des GIST.

Les « hot-spots » ou exons sont numérotés de la même manière que les maisons dans une rue. La science utilise ces coordonnées pour désigner précisément les lieux de mutation/modification sur le gène ou sur le récepteur correspondant.

Mutations = modifications génétiques dans c-kit et PDGFR:

Mutation	Fréquence en %	Réponse à l'imatinib	Types de cellule	Localisation
KIT	**80 – 85%**			
Exon 9	10%	Moyenne	Majoritairement fusiformes	Plutôt l'intestin grêle
Exon 11	60-70%	Élevée		tube digestif
Exon 13	1%	Faible		tube digestif
Exon 17	1%	Faible		tube digestif
PDGFRA	**5-10%**			
Exon 12	1%	Faible	Majoritairement épithélioïdes ou mixtes	Normalement
Exon 14	<1%	Inconnue		plutôt l'estomac
Exon 18	6%	Aucune		
Type sauvage	**10%**			
Ni c-kit, ni PDGFRA		Faible	Majoritairement fusiformes	

2.4. L'angiogenèse et le facteur de croissance VEGF

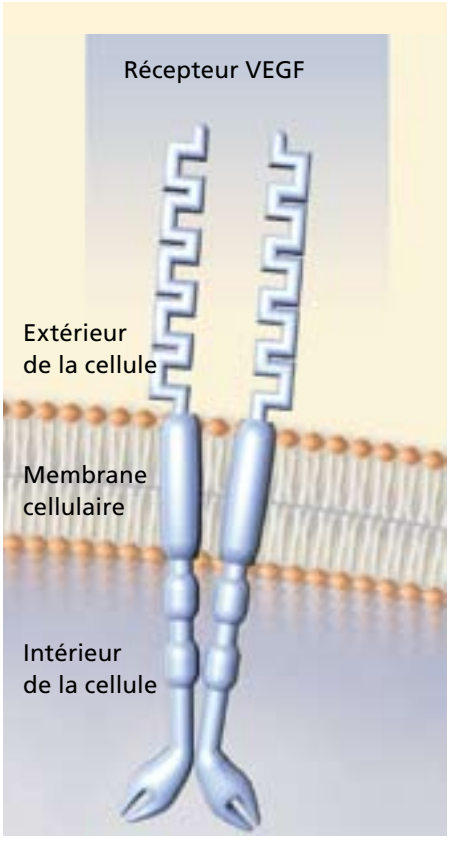
L'angiogenèse (du grec : formation de vaisseaux) est un terme décrivant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (capillaires) essentiellement à partir de capillaires préexistants. Il s'agit d'un processus très complexe, dans lequel les cellules nécessaires sont activées par le facteur de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) pour former les parois des vaisseaux.

En principe, les adultes disposent de tous les vaisseaux sanguins dont ils ont besoin, sauf au moment de la cicatrisation des blessures et des grossesses. Les tissus sains arrêtent automatiquement la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ce processus est démarré ou arrêté par des signaux chimiques que les cellules échangent entre elles.

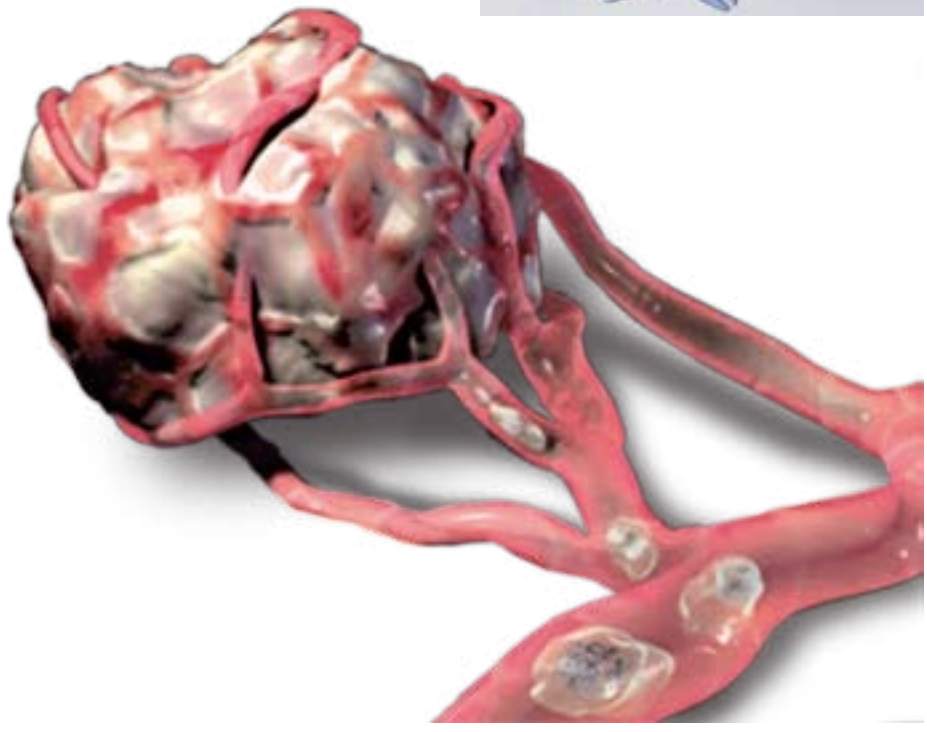
Dans les cas de cancer, l'angiogenèse revêt une importance biologique et médicale de premier ordre. En effet, les tumeurs solides ont besoin d'un réseau de capillaires accompagnant leur croissance pour les alimenter en oxygène et en nutriments. Plus la tumeur est grande, plus nombreux sont les vaisseaux sanguins devant alimenter les cellules tumorales. Les GIST peuvent fabriquer constamment de nouveaux vaisseaux sanguins, de sorte que la taille des tumeurs peut dépasser 30 cm.

Cette angiogenèse anormale des tumeurs est provoquée par un signal envoyé par les cellules tumorales aux tissus normaux environnants. Ce signal chimique est une protéine, le facteur de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui stimule la croissance de cellules définies pour former de nouveaux vaisseaux sanguins.

Une méthode de prévention de la régénération de vaisseaux sanguins en cas de tumeurs s'appelle « l'antiangiogenèse ». Puisque la tumeur ne peut pas se développer sans nouveaux vaisseaux sanguins, cette méthode consiste à empêcher leur formation en utilisant des principes actifs inhibiteurs d'angiogenèse. À cet effet, on bloque la transmission de signaux entre les cellules GIST et les récepteurs VEGF des cellules devant former les futurs vaisseaux. Cette stratégie est intégrée, par exemple, au traitement par l'inhibiteur multikinase sunitinib.



Le facteur de croissance VEGF stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur et vers la tumeur. Ces vaisseaux assurent l'approvisionnement en oxygène et en nutriments dont la tumeur a besoin pour sa propre croissance et la formation de tumeurs filles (métastases).



Le diagnostic et le traitement des GIST nécessitent une étroite collaboration interdisciplinaire entre des médecins de spécialités différentes : la gastro-entérologie, la radiologie, la pathologie, la chirurgie et l'oncologie.

Depuis la reconnaissance de la maladie, les associations de patients GIST ont accompagné plusieurs milliers de malades dans le monde entier. Beaucoup d'entre eux ont connu des parcours très différents, parfois très extravagants, quant aux modalités de leur diagnostic GIST. Selon les différentes situations de chacun - un accident, des douleurs ou des symptômes suspects, des examens de routine – les patients se sont adressés (et s'adressent) encore en premier lieu à différents types de médecins. La connaissance ou non-connaissance des GIST et le travail interdisciplinaire jouent alors un rôle décisif dans la procédure de diagnostic, de thérapie et vraisemblablement, dans le pronostic

La même procédure, ou une procédure semblable, s'applique à la plupart des maladies cancéreuses :

	Imagerie médicale			
Symptômes →	Examen →	Diagnostic →	Thérapie →	Suivi / contrôle
	Pathologie			

Présentation des symptômes (selon la localisation de la tumeur) :

Douleur diffuse (entre autres, point de côté), Malaise dans la cavité abdominale, lourdeur d'estomac, constipation (jusqu'à l'occlusion intestinale), grosseur palpable dans la cavité abdominale, nausées	50-70%
Saignements (accompagnés éventuellement d'une anémie)	20-50%
GIST dans l'œsophage : troubles de la déglutition	

IMPORTANT

Toutes les associations nationales de patients recommandent fortement de confier la prise en charge et le suivi de leur GIST, en raison de leur rareté, aux mains de médecins et de centres spécialisés dans les GIST.

INFORMATION

Deuxième avis médical :
la plupart des patients ressentent le besoin de demander un deuxième avis médical. Ce besoin est totalement compréhensible, notamment s'il s'agit de prendre des décisions importantes ou d'entreprendre de graves opérations entraînant des changements vitaux. Beaucoup de systèmes de santé nationaux offrent aux patients le droit (garanti par la loi ou par des systèmes privés) de rechercher un deuxième avis médical. Le moyen le plus direct d'obtenir cet avis supplémentaire est de demander à son médecin traitant une recommandation pour un spécialiste. Les oncologues, les médecins spécialistes et généralistes sont généralement très compréhensifs à ce sujet et ne considèrent pas ce souhait comme un désaveu.

CONSEIL

Qu'il s'agisse d'un diagnostic, d'une opération, d'une thérapie, de l'évolution de la maladie, du suivi ou d'une étude clinique, si vous souhaitez un deuxième avis médical, les associations nationales de patients GIST peuvent vous transmettre les coordonnées de médecins expérimentés en GIST afin que vous puissiez les consulter. Du fait de la rareté de cette pathologie, il n'est pas toujours possible de trouver un expert près de chez soi. Néanmoins, votre santé et votre vie sont en jeu. Les GIST sont des maladies tumorales mortelles rares. Aussi, la distance ne devrait pas constituer un obstacle pour demander un deuxième avis médical, bénéficier d'un suivi spécialisé ou participer à une étude clinique.

3.1. Les symptômes des GIST

Les premiers signes chez les patients dépendent de la taille de la tumeur et de sa localisation, c'est à dire de l'organe sur lequel elle apparaît pour la première fois. Une grande partie des tumeurs est découverte lors d'opérations d'urgence, d'interventions de routine ou d'examens réguliers. Les GIST ne causant que peu de symptômes sont souvent relativement grosses lorsqu'elles sont découvertes ou diagnostiquées.

INFORMATION

Les éléments suivants constituent les trois piliers essentiels pour l'établissement du diagnostic :

- Les perceptions subjectives du patient :
  par exemple, une baisse des performances, l'épuisement, la perte d'appétit, une transpiration abondante, des sueurs nocturnes, des démangeaisons, de l'angoisse
- Les perceptions objectives du patient :
  - Des signes visibles (par exemple, colorations de la peau)
  - Des signes palpables (par exemple, ganglions et grosseurs)
  - Accidents fonctionnels (par exemple, fractures osseuses)
- Les résultats des examens médicaux
  - Étude des antécédents
  - Examen physique (auscultation par palpation)
  - Examens en laboratoire
  - Diagnostic par imagerie médicale (rayons X, TC, TRM, médecine nucléaire)
  - Examen microscopique des tissus / Pathologie

Environ 1/3 des cas sont découverts de manière fortuite : lors d'examens de routine, en particulier lors de coloscopies intestinales ou gastriques, lors d'examens par tomographie computorisée (TC) ou dans le cadre d'interventions chirurgicales. Il n'est pas rare que les patients n'aient jamais ressenti aucun symptôme avant la découverte de leur GIST. Une résection est souvent possible et peut parfois être menée lors de l'intervention en cours, immédiatement après la découverte de la tumeur.

INFORMATION

Les méthodes d'examen suivantes des GIST peuvent être utilisées quotidiennement en clinique lors de l'établissement du diagnostic :

- Échographie = ultrasons
- Endoscopie/Endoéchographie
- Œsophago-gastro-duodénographie
  en monocontraste (produit de contraste iodé)
  en double contraste (produit de contraste au baryum, hypotonie)
- TC = tomographie computorisée
- RMN = résonance magnétique nucléaire
- DAS = angiographie, éventuellement avec intervention
- Scintigraphie (squelette)
- TEP = Tomographie par émission de positrons
- Analyses histologiques
- Analyses de laboratoire

Environ 1/3 des cas sont découverts lors d'un examen par TC mené en raison de symptômes légers (dans ces cas, il n'est pas encore trop tard). Une opération a alors de bonnes chances d'être couronnée de succès.

Environ 1/3 des cas sont découverts tardivement, lorsque la (ou les) tumeur est déjà si volumineuse qu'elle est clairement palpable et entraîne des douleurs. La plupart du temps, ces GIST sont inopérables et/ou métastasées.

3.2. Diagnostic et imagerie cliniques

Le diagnostic clinique vise principalement à éclairer les points suivants :

- Une GIST (c-kit/CD117) ou une tumeur d'un autre type est-elle présente ?
- En cas de GIST : CD117-positive ou CD117-négative ?
- Type cellulaire (cellules fusiformes, épithélioïdes ou mixtes) ?
- Indice mitotique (vitesse de division cellulaire) pour 50 HPF et donc classification du risque selon Fletcher ?
- Mutations = localisation des mutations (quel exon est touché – au moins exon 9 et exon 11) ?
- Localisation de la tumeur primaire ?
- Taille, étendue de la tumeur ?
- Métastases éventuelles et, le cas échéant, à quel stade ?
- Possibilités d'intervention chirurgicale / d'ablation de la tumeur ou des métastases ?
- Valeurs sanguines, hépatiques et rénales ?
- Le cas échéant, présence d'une forme particulière de GIST (héréditaire, pédiatrique, EGIST, triade de Carney) ?

Puisque les GIST peuvent apparaître avec des symptômes non spécifiques dans l'ensemble du tube digestif – de l'œsophage jusqu'au rectum, en passant par la cavité abdominale ou le mésentère, il est parfois judicieux, voire indispensable, de procéder à plusieurs examens de diagnostic différents. Etant donné que les GIST se développent à partir des parois des organes en se déplaçant vers la cavité abdominale, leur présence est souvent révélée par l'identification de tumeurs significatives durant un examen gastro-intestinal conventionnel

Le premier examen permettant de poser un diagnostic de GIST comporte les points suivants :

- Un entretien approfondi du patient
- Un examen physique
- Des analyses sanguines / examens de laboratoire : sanguins, hépatiques, rénaux
- Des analyses histologiques et immunohistochimiques de c-kit/CD117
- Une échographie abdominale, une endoéchographie, une endoscopie
- Des images médicales du thorax
- D'autres méthodes d'examen selon la localisation des tumeurs et des douleurs
- Une tomographie computorisée (TC) ou tomographie par résonance magnétique (TRM/IRM)
- Dans des cas exceptionnels : une TEP (tomographie par émission de positrons)
- Un examen chirurgical

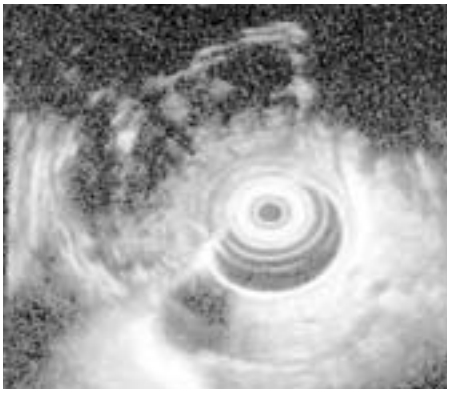
Endoscopie

Primordial lors du diagnostic de la tumeur primaire.
Cependant, certaines tumeurs ne sont pas décelables par endoscopie. C'est notamment le cas pour :

- Les tumeurs se développant sur les parois externes, comme dans les sous-muqueuses ; non pas vers l'intérieur de la cavité abdominale, mais vers l'extérieur.
- Les tumeurs localisées au niveau de l'intestin grêle inférieur, et qui échappent donc aux endoscopies de l'estomac ou du gros intestin.

L'endoscopie permet également d'effectuer des prélèvements de tissus afin de procéder à une biopsie.

Endoscopie



Endoéchographie

TC (tomographie computorisée)

TC

La tomographie computorisée (procédé utilisant les rayons X et des moyens de contraste) est la méthode d'examen la plus largement répandue pour le diagnostic, l'évaluation, la planification d'intervention et le contrôle des GIST. Un examen par TC de l'abdomen et du thorax est indispensable pour clarifier une hypothèse de diagnostic et pour confirmer ou exclure la présence de métastases. Ses champs d'application sont généralement les suivants :

- Le diagnostic d'une tumeur primaire
- L'évaluation de l'étendue de la tumeur primaire.
- La mise en évidence de métastases
- L'évaluation de la réponse au traitement
- L'exclusion de la récidive d'une tumeur – contrôle de l'évolution
- La vérification d'une progression (développement de la maladie)

Les formes d'apparition des tumeurs et des métastases peuvent être très différentes au cours des examens TC :

- Elles peuvent apparaître comme de petites lésions tumorales bien délimitées, avec une absorption homogène du produit de contraste.
- Elles peuvent également se présenter comme de grandes lésions tumorales aux contours imprécis, absorbant le produit de contraste de manière irrégulière et comprenant parfois des points de nécrose ou des inclusions d'air.

TRM (IRM)

La tomographie par résonance magnétique (TRM) (appelée également imagerie par résonance magnétique - IRM) constitue une alternative à la TC.

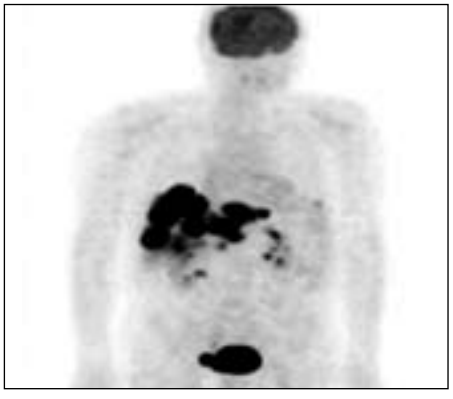
Avantages : cette technologie n'emploie pas de rayons X, est utilisable en cas d'allergie aux produits de contraste et permet une meilleure représentation de certains organes.

Inconvénients : coûteuse en temps et en argent, inadaptée aux patients souffrant de claustrophobie, ainsi qu'aux personnes porteuses de prothèses métalliques ou d'un pacemaker. En outre, l'IRM n'est pas un examen normalisé pour procéder à des comparaisons de réponse thérapeutique (mesure en Hounsfield).

TEP

La Tomographie par Emission de Positrons est une technique d'imagerie médicale permettant de suivre les processus métaboliques à l'intérieur du corps grâce à la répartition d'une substance faiblement active dans l'organisme. Les cellules cancéreuses absorbent le glucose beaucoup plus vite que la plupart des tissus sains. Le glucose injecté dans le corps du patient est ici couplé à un traceur, une molécule faiblement radioactive. De par l'augmentation de la consommation de glucose par les cellules tumorales, cet examen permet de mettre en évidence les régions suspectes dans le corps.

Mise en évidence de nombreuses métastases hépatiques à la TC



Mise en évidence de métastases avec la TEP

TEP (tomographie par émission de positrons)

3.3. Ponction (biopsie)

L'analyse d'un échantillon tissulaire est essentielle pour l'établissement du diagnostic de GIST. Le tissu tumoral est prélevé soit dans le cadre d'une opération, à partir d'une tumeur retirée de l'organisme, soit lors d'une biopsie (des mots grecs « voir » et « vie »).

Une ponction consiste à prélever du tissu tumoral ou du liquide tissulaire. Ce tissu ou ce liquide tissulaire est ensuite analysé très finement (histologie) au microscope pour détecter la présence de cellules cancéreuses/GIST. Une biopsie préopératoire n'est pas indiquée si l'on doit effectuer simplement une ablation de tumeur (retrait chirurgical).

Les GIST sont souples, fragiles et fortement irriguées en sang. Aussi, il arrive que la biopsie puisse occasionner des hémorragies. Les risques de rupture de la tumeur et, par conséquent, de dissémination des cellules tumorales sont réels. Cela signifie que la stratégie de prélèvement de l'échantillon doit tenir compte la localisation de la tumeur, du risque d'hémorragie et de la malignité de la tumeur. La biopsie par endoscopie est préférable à la biopsie percutanée (à travers la peau).

Dans le cas de GIST, on procède à des ponctions / biopsies lors :

- D'un premier diagnostic : on prélève des tissus pour confirmer définitivement la présence de GIST.
- D'un diagnostic supposé de GIST si une thérapie néoadjuvante par imatinib est envisagée.
- D'une différence de diagnostic créant une incertitude, par exemple, avec les problématiques suivantes : « S'agit-il d'une GIST ou d'une évolution bénigne ? », « S'agit-il d'une GIST ou d'un autre type de tumeur ? ».
- D'une évaluation du statut de la mutation, en cas de progression de la maladie ou dans le cadre d'études.

3.4. Diagnostic microscopique (pathologie)

La notion de pathologie se retrouve dès l'an 200 de notre ère et provient des mots grecs páthos = maladie et lógos = science – ce qui signifie donc « science des maladies ».

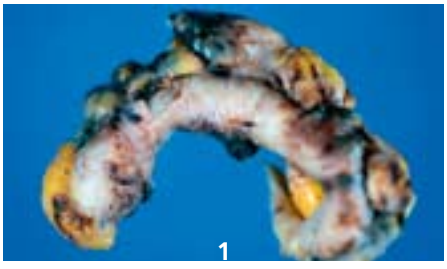
La pathologie étudie donc les maladies et plus précisément les changements qu'elles provoquent au niveau des cellules, des tissus et des organes. L'identification des cellules à l'origine des cancers est une discipline en elle-même. Les médecins qui effectuent ce travail sont appelés « pathologistes ». Leurs missions comprennent l'établissement d'un diagnostic morphologique et pathologique exact, mais aussi l'aide à l'évaluation d'un pronostic. La définition d'un traitement approprié dépend du type de cancer. Le pathologiste est donc un « pilote du diagnostic » qui déterminera la thérapie adéquate en cas de GIST.

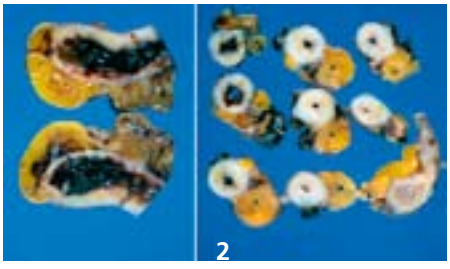
Ce n'est que depuis quelques années que la compréhension de la pathologie et du traitement des GIST s'est améliorée. Dans les cas de GIST, le diagnostic du pathologiste est primordial. Aussi, dans l'hypothèse où le diagnostic n'aurait pas été posé par un pathologiste expert des GIST, un patient GIST nouvellement diagnostiqué pourra éventuellement solliciter un deuxième avis médical auprès d'un autre pathologiste familiarisé avec cette pathologie. Beaucoup de ces spécialistes sont aujourd'hui en mesure de diagnostiquer des GIST, mais le comportement de ces tumeurs est très difficile à prévoir et requiert une excellente expérience.

Le rôle des pathologistes en cas de GIST :

- Poser un diagnostic initial (à partir d'un tissu extrait lors d'une résection ou d'une biopsie) :
  - Diagnostic précis de GIST (c-KIT / CD117)

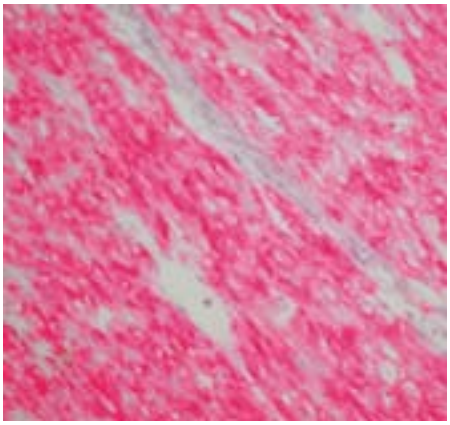
Préparation du tissu tumoral pour la pathologie :
De l'image 1 (en bas, à gauche) – Le tissu originel >>> à l'image 4 – une coupe de tissu extrêmement fine pour un examen diagnostic au microscope


1

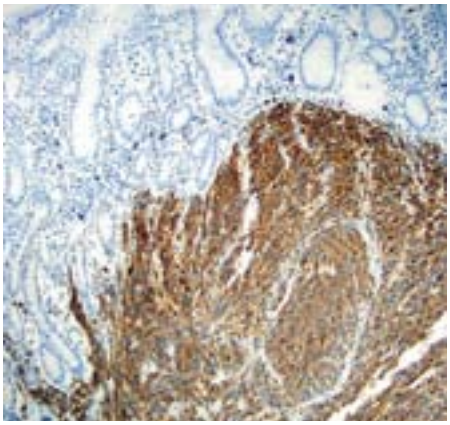

2

3

Pathologiste au microscope



Coloration immunohistochimique de tissu tumoral mettant en évidence la présence de CD 117 (c-kit) au cours d'un diagnostic de GIST.



Coloration de tissu c-kit positif sous le microscope

- Différenciation d'autres types de tumeurs du tube digestif
- Diagnostic de différenciation GIST négatives c-KIT / CD117
- Classification des risques selon Fletcher (50 HPF)
- Analyse des mutations ou détermination des exons touchés lors de la mutation primaire (au moins les exons 9 et 11, car ils sont déterminants pour le traitement)

■ Au cours d'une opération, examiner rapidement une coupe pour déterminer l'ampleur nécessaire de l'intervention chirurgicale

- Examen des bords de la résection pour rechercher des restes éventuels de tumeur.
- Examen des ganglions lymphatiques de la zone.

■ En cas de progression (développement de la maladie) :
- Analyse des mutations ou détermination des exons touchés lors de la mutation secondaire.

■ Autres tâches :
- Comparaison avec d'autres prélèvements de tissus effectués précédemment (par exemple, pour la relecture de tumeurs classées autrefois comme des sarcomes)
- Examen d'autres facteurs dans les éléments archivés par inclusion en paraffine, par l'apparition de nouvelles possibilités de traitement - Travail pour les banques de données des tumeurs comme le « Registre GIST ».

INFORMATION

Rudolf Virchow a développé en 1858 la pathologie cellulaire qui étudie désormais les modifications pathologiques au niveau des cellules de l'organisme.
- « Chaque maladie repose dans la modification d'un nombre plus ou moins important d'unités cellulaires du corps vivant. »
- « L'essence longtemps recherchée de la maladie se trouve dans la modification de la cellule. »

3.5. Échantillons tissulaires et anticorps kit

Comme mentionné plus haut, le diagnostic d'un cancer et d'une GIST ne peut se passer de l'analyse d'un échantillon tissulaire. Le tissu tumoral est prélevé soit dans le cadre d'une opération, soit lors d'une biopsie.

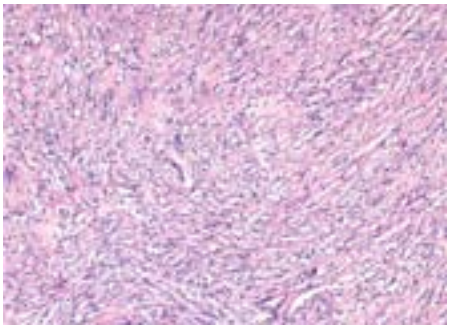
L'immunohistochimie est une méthode d'examen utile pour analyser les échantillons tissulaires : le pathologiste dispose des anticorps sur l'échantillon qui réagissent avec des protéines spécifiques de la surface cellulaire. L'anticorps le plus important utilisé lors du diagnostic de GIST est l'anticorps anti-kit. Lorsque ce dernier se trouve en présence du récepteur c-kit sur la surface cellulaire, il forme une tache ou un changement de coloration dans l'échantillon tissulaire. Celui-ci est donc considéré comme « positif » lorsque l'anticorps révèle la présence de la protéine kit. Cela signifie que les récepteurs c-kit se trouvent à la surface des cellules.

À partir d'un examen immunohistologique, on peut classer les GIST de la manière suivante :

KIT CD117	positif	> 95%
CD34	positif	60-70%
SMA	positif	30-40%
Desmin	positif	<1-2%
S-100	positif	5%

3.6. Évaluation du risque

De nombreuses tentatives ont été effectuées pour classer les GIST et étudier leur évolution maligne. De manière générale, il convient de ne pas employer le mot « bénin » dans le cas des GIST, car ces tumeurs sont toutes potentiellement malignes. Toutes les GIST, même les plus petites, peuvent devenir des foyers de prolifération de la maladie au fil des ans. De nombreux facteurs conduisant éventuellement à un risque élevé de diffusion (métastases) se trouvent au centre des discussions. Les deux facteurs les plus cités sont la taille de la tumeur et l'activité de division cellulaire.



Diagnostic : GIST

Le tableau suivant a été développé au cours d'un atelier sur les GIST.

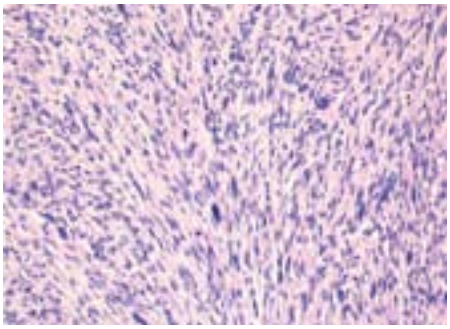
Groupes de risque	Taille de la tumeur	Nombre de mitoses/50 HPF*	Fréquence**
Très faible risque	<2 cm	<5	12%
Faible risque	2-5 cm	<5	33%
Risque moyen	<5 cm	6-10	20%
	5-10 cm	<5	
Haut risque	>5 cm	>5	23%
	>10 cm	jede Zahl	
	Toute taille	Nb de mitoses >10	

Source : Fletcher CDM et al. 2002 *high power field **Kindblom, 2003

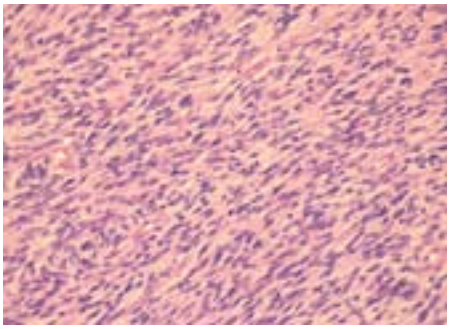
La taille de la tumeur primaire et l'indice mitotique sont cruciaux pour l'évaluation du risque. La mitose est l'événement de division cellulaire, elle reflète donc la multiplication et le renouvellement des cellules. L'indice mitotique repose sur la vitesse de division des cellules, il reflète donc également la croissance de la tumeur. Le pathologiste donne les valeurs en HPF (High Power Fields), une unité de mesure pour les examens sous microscope.

IMPORTANT

Selon les pathologistes experts en GIST, il est essentiel que le dénombrement s'effectue avec 50 HPF (unités de champ de vision). Il serait complètement erroné de vouloir procéder à un dénombrement dans un champ de 10 HPF uniquement et de multiplier le résultat par cinq.



Diagnostic : léiomyosarcome



Diagnostic : tumeur maligne des gaines nerveuses (MPNST)

L'évaluation du risque est nécessaire au niveau clinique. Le risque de rechute peut en effet s'avérer important (récidive ou progression) et le patient doit absolument être contrôlé de manière attentive et régulière pendant une période donnée.

3.7. Reclassification

En cas d'examen pathologique des cellules tumorales effectué avant 2001, il est possible que le gène c-kit n'ait pas été testé. Ces patients peuvent donc avoir une GIST, mais un diagnostic différent, par exemple celui d'un léiomyosarcome.

Grâce aux nouvelles possibilités de diagnostic différentiel, les patients présentant un sarcome au niveau du tube digestif peuvent et devraient de nouveau être examinés. Les résultats de telles reclassifications menées par des pathologistes expérimentés montrent que sur 100 cas de sarcome diagnostiqué, 30 peuvent être reclassifiés en tant que GIST. Il est donc possible que plusieurs milliers de patients souffrant d'une GIST soient encore non identifiés dans le monde. Les nouvelles options de diagnostic et de traitement pourraient représenter de meilleures chances de survie et une amélioration de la qualité de vie pour une grande partie de ces patients.

Données issues des résultats statistiques avant le traitement par imatinib :

Taux de survie moyen à cinq ans	
Tous les patients	28-35%
Patients avec résection R0	env. 42-54%
Métastases, non opérable, récidive locales	< 10%
Durée de survie moyenne	
Résection R0	66 mois
Résection R1/2	22 mois
En cas de métastases	19 mois
En cas de récidive locale = retour de la tumeur à la localisation antérieure	12 mois

INFORMATION

Tumeurs des tissus conjonctifs (sarcomes), pouvant être classées dans les GIST : léiomyome, léiomyosarcome, léiomyoblastome, neurofibrome, schwannome, neurinome, sarcome neurogène, tumeur des cellules granuleuses, tumeur mésenchymateuse maligne, tumeur maligne de la gaine nerveuse périphérique, fibrome.

3.8. Pronostic avant le traitement par imatinib

Aucun médecin véritablement expert en GIST ne vous fournira lors d'un diagnostic de GIST un pronostic concernant votre durée de vie. Toutes les GIST ne sont pas identiques. L'évolution d'une tumeur de ce type dépend de plusieurs facteurs, comme la localisation de la tumeur primaire, sa taille, le type cellulaire, la vitesse de division des cellules, les mutations (exons), l'étendue de l'ablation chirurgicale / résection, le stade des métastases, etc. Il est donc extrêmement difficile de prédire l'évolution d'une GIST ou même d'établir un pronostic.

IMPORTANT

Au cas où vous seriez confronté(e) en tant que patient(e) ou parent à une courbe de survie (« survival » en anglais) dans le cadre d'une publication ou d'un exposé, gardez surtout à l'esprit qu'il s'agit là de valeurs statistiques passées concernant de nombreux patients et NON un pronostic valable pour VOUS. Le fait d'extrapoler un pronostic pour votre cas serait totalement erroné.

Il est essentiel que les patients atteints de GIST sachent que le « pronostic GIST » s'est considérablement amélioré grâce aux interventions chirurgicales, aux nouveaux médicaments tels que l'imatinib ou le sunitinib, aux normes de diagnostic et de traitements et aux contrôles de suivi réguliers. Depuis que la première patiente GIST a été traitée par imatinib à Helsinki en mars 2000 dans le cadre d'essais, la recherche et la pratique clinique GIST a beaucoup évolué. Si la durée de moyenne de survie d'un patient avec GIST métastasée était de 19 mois avant l'imatinib (voir tableau), il existe aujourd'hui de nombreux patients qui vivent très bien depuis plus de 6 ans grâce à ce traitement médicamenteux.

3.9. Recherche de marqueurs de prédiction

En dépit des critères histologiques définis jusqu'ici (présence de c-kit / CD-117 ainsi que la classification du risque d'après la taille de la tumeur et l'indice mitotique selon Fletcher – voir le tableau), la prédiction de l'évolution de la tumeur chez les patients avec GIST représente encore un défi majeur pour les pathologistes. C'est pourquoi l'une des tâches cruciales de la recherche réside encore dans l'identification des « marqueurs alternatifs » susceptibles d'améliorer la qualité du pronostic

3.10. Détermination du statut de la mutation

Vous rappelez-vous des « exons » dont nous avons déjà parlé ? Il s'agit des «hot spots », ces coordonnées servant à désigner précisément les lieux de mutation/modification sur le gène ou sur le récepteur correspondant. Le gène c-kit, par exemple, est divisé en 21 exons. En cas de GIST, les mutations/modifications du gène c-kit se situent sur les exons 9, 11, 13 et 17 et les mutations/modifications du gène PDGFRA sur les exons 12, 14 et 18.

Certains patients GIST connaissent l'emplacement de mutation primaire de leurs gènes tandis que d'autres ne le connaissent pas. La détermination du statut de la mutation dans le prélèvement de tissu (détermination des exons) était un examen en laboratoire qui s'avérait long et coûteux dans les premiers temps des diagnostics GIST. Aussi, il était pratiqué uniquement dans le cadre des études cliniques et pour le Registre des GIST, dans des instituts pathologiques spécialisés.

Malheureusement, il en est encore ainsi et la détermination des exons mutés n'est pas toujours effectuée systématiquement, ni pratiquée par des médecins de plusieurs pays parce qu'elle n'est pas prise en charge par les organismes d'assurance-maladie. En Allemagne, par exemple, le conseil scientifique de l'association « Das Lebenshaus » essaie d'obtenir la mise en oeuvre de code de facturation pour les analyses de mutation. L'objectif est de parvenir au minimum à l'analyse standard des exons 9 et 11 lors d'un diagnostic initial GIST et à son remboursement par les organismes de prise en charge des coûts d'assurance-maladie.

Ces examens prendront une importance croissante à l'avenir lorsque plusieurs médicaments GIST auront des efficacités différentes selon les divers types de mutations. On pourrait alors utiliser un médicament efficace ou une combinaison de médicaments adaptée exactement à une mutation spécifique.

Si vous souhaitez connaître rétroactivement votre mutation primaire, adressez-vous directement à votre médecin traitant pour solliciter une détermination exon de la tumeur primaire. La clinique qui a posé votre diagnostic GIST conserve des coupes de votre tumeur enfermées dans des blocs de paraffine. Votre médecin peut donc à tout moment demander ces blocs pour faire effectuer l'analyse des mutations dans

CONSEIL

Exemple de l'Allemagne : en collaboration avec le Registre GIST allemand www.gist-register.de, l'association Das Lebenshaus e.V permet aux patients d'inscrire les données de leur maladie dans le registre GIST. Dans le cadre de l'étude scientifique, cette inscription comprend une détermination gratuite des exons mutés. Après un premier contact avec Das Lebenshaus, les patients reçoivent un questionnaire et une déclaration de consentement qu'ils doivent remplir et renvoyer. L'association les renvoie ensuite directement au Registre GIST.

INFORMATION

On trouve également dans les publications anglo-saxonnes le terme de genotyping concernant l'analyse de mutation ou la détermination des exons mutés. Le génotype est le patrimoine génétique d'un organisme et représente l'ensemble des gènes individuels se trouvant dans le noyau de ses cellules. La notion de génotype a été conçue par le botaniste danois Wilhelm Johannsen en 1909. En ce qui concerne les GIST, cette notion se focalise sur les mutations touchant les gènes c-kit et PDGFRA au niveau des exons (portions de gène).

un institut pathologique expert en GIST et en détermination des exons. Les coûts de ces examens seront partiellement pris en charge par les caisses-maladie. Les spécialistes GIST effectueront les analyses dans le cadre du budget de la recherche ou les intéressés devront régler eux-mêmes ces analyses. Pour les analyses sur les exons 9 et 11, il faut compter aujourd'hui une moyenne de 200 euros.

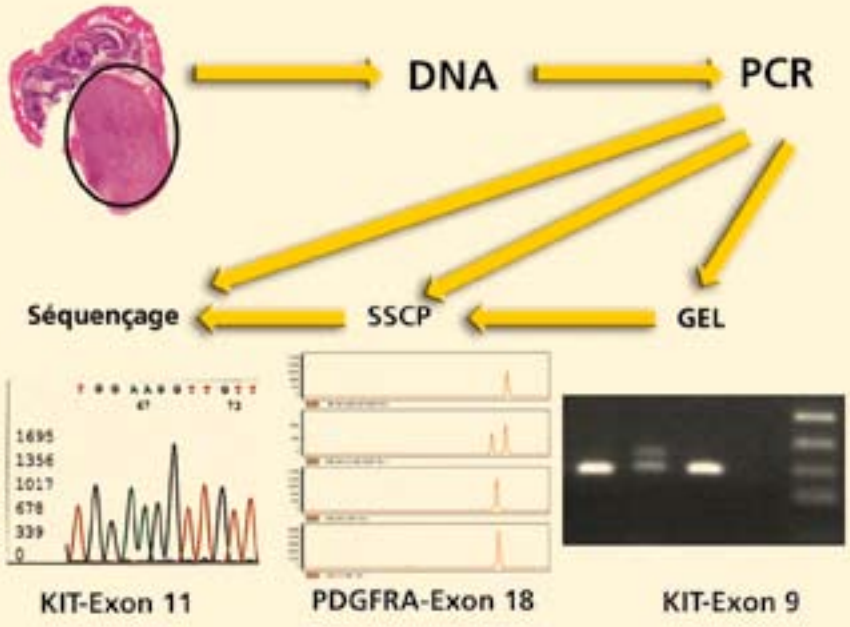
3.11. Rôle de la mutation secondaire

Le chapitre 7 vous en apprendra davantage sur la progression de la maladie et la résistance à l'imatinib. L'une des raisons pour lesquelles l'imatinib ne permet plus d'obtenir un effet suffisant à un moment donné, ce qui provoque donc une progression de la maladie, est l'apparition de nouvelles mutations. Dans environ 50 % des cas, ces mutations secondaires produisent une « résistance génétique » en cours de traitement.

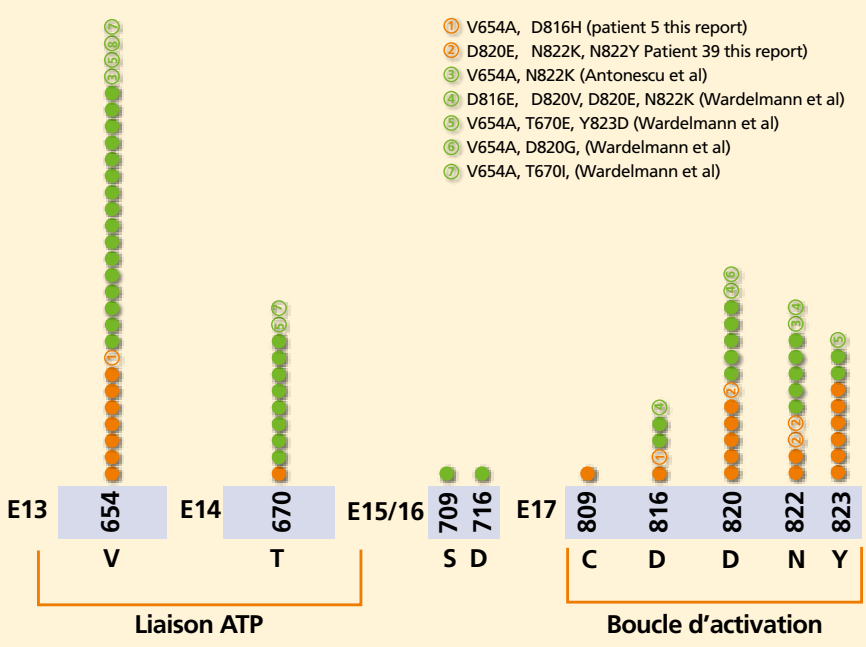
Les mutations c-kit secondaires connues à ce jour dans le cas de résistance à l'imatinib sont le 816H – exon 11 et exon 17 : il s'agit dans ce cas d'un type de sous-adressage au sein des exons correspondants.

L'analyse des mutations, ou la détermination des exons touchés, est possible lors de mutations secondaires. À cette fin, les tissus de la tumeur en évolution ou les métastases font l'objet d'une analyse des mutations très fastidieuse et pouvant durer plusieurs jours. Cet examen est effectué aujourd'hui uniquement dans le cadre d'études cliniques et ne joue encore aucun rôle dans l'élaboration des thérapies. Comme vous le lirez au chapitre 9 (Études cliniques), il n'existe que très peu d'études (aux États-Unis) dont les substances thérapeutiques sont ciblées vers les adresses spécifiques de mutations secondaires.

Déroulement de l'analyse des mutations



c-KIT : Mutations secondaires lors de GIST résistant à l'imatinib



Avant les thérapies ciblées par imatinib et sunatinib, les patients GIST bénéficiaient de choix thérapeutiques très limités et dont l'efficacité était aussi très faible. Les GIST métastasées connaissaient une issue fatale dans la presque totalité des cas. Il était donc d'une importance primordiale de traiter les patients avec d'autres méthodes.

4.1. Radiothérapie et chimiothérapie

Les GIST ne répondent que de manière très insuffisante à la radiothérapie. L'utilisation de cette dernière dans le traitement de ce type de tumeur n'est donc pas établie, à l'exception du traitement des métastases situées dans les os. En dépit des faibles chances de réussite, de nombreux patients avec une GIST métastasée ont suivi un traitement chimiothérapeutique en raison de l'absence d'alternatives. Différents médicaments chimiothérapeutiques comme la doxorubicine, la dacarbazine, l'IFN alpha ou la thalidomide n'ont montré qu'une efficacité minimale dans le traitement des tumeurs encore présentes (taux de réponse inférieur à 5 %). L'apparition des thérapies ciblées a radicalement changé ce sombre pronostic.

4.2. Opération / résection

L'intervention chirurgicale fait encore partie intégrante du concept thérapeutique associé aux GIST. L'opération, encore appelée « résection », joue comme auparavant un rôle important. Toutes les analyses confirment que la « résection R0 » représente jusqu'à aujourd'hui le meilleur critère de pronostic. Les tumeurs opérables doivent toujours être retirées chirurgicalement, lorsqu'un retrait complet est possible. Vous trouverez davantage d'informations sur les thérapies chirurgicales - également en relation avec le traitement par imatinib - dans le chapitre suivant.

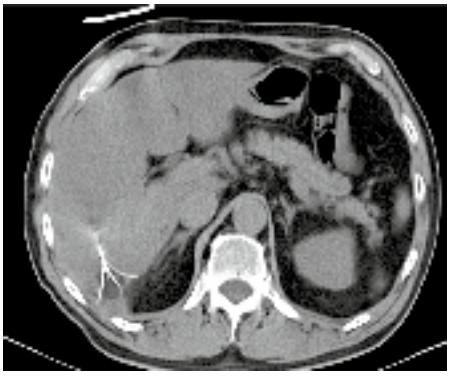
4.3. Thérapie ablative locale

Pour une thérapie locale, par exemple, en cas de métastases GIST dans le foie, il existe différentes options de traitement, selon leur localisation, leur nombre et leur taille. On utilise à ce jour les traitements suivants :

- Opération / résection
  Fréquemment
- Procédé thermique utilisant la chaleur ou le froid
  - ARF = ablation par radiofréquence
    Fréquemment
  - LITT = thermothérapie au laser
    Parfois
  - Cryoablation
    Très rarement
- Chimio-embolie
  Rarement
- Injection d'alcool
  Très rarement

Les différents procédés seront expliqués en détail dans le chapitre suivant « Thérapie chirurgicale ».

Électrode ARF



introduction de l'ARF,
visualisation par TC

4.4. Thérapies ciblées

Le développement de Glivec® par la société Novartis (principe actif : imatinib mésilate ; nom commercial aux USA : Gleevec™ ; nom de code de recherche : STI 571) et son autorisation de mise sur le marché n'ont pas seulement représenté un jalon dans le traitement des leucémies et des GIST, mais aussi fourni une impulsion pour la découverte de nouvelles générations de médicaments anticancéreux : les thérapies ciblées.

Jusqu'ici, seules les « options classiques » étaient disponibles pour le traitement anticancéreux :

Traitements locaux :
opération, irradiation, ablation
Traitement intermédiaire :
chimio-embolie
Traitements systémiques :
chimiothérapie, thérapies biologiques

Les traitements par imatinib et sunitinib sont toujours classés à tort dans le groupe des chimiothérapies, alors qu'ils représentent un groupe thérapeutique nouveau appelé « thérapies ciblées », qui regroupe les médicaments optimisés en fonction de la cible.

Qu'est-ce que cela signifie ?

Lors de la chimiothérapie, un médicament (un cytostatique = hautement toxique = poison) est administré au patient (la plupart du temps par injection ou perfusion), dans l'espoir de toucher les cellules tumorales à division rapide. Cependant, le médicament entre également en contact avec les cellules à division rapide saines, ce qui affaiblit le système immunitaire du patient et conduit parfois à des effets secondaires particulièrement sévères.

L'imatinib et le sunitinib, ainsi que le groupe des thérapies ciblées, sont des médicaments développés par les chercheurs pour atteindre des cibles spécifiques dans les cellules tumorales. Ils entraînent donc beaucoup moins d'effets secondaires que les préparations chimiothérapeutiques. Il existe d'autres principes actifs connus pour les GIST et qui sont utilisés à l'heure actuelle uniquement dans le cadre d'études cliniques par exemple, le nilotinib, le dasatinib, le sorafenib, le vatalinib et le masitinib. La terminaison « nib » qu'ils partagent tous permet de comprendre facilement qu'ils appartiennent au même groupe de principes actifs : les inhibiteurs de tyrosine kinase ou inhibiteurs multikinases.

4.5. Thérapie multimodale

La procédure thérapeutique utilisée pour les GIST est également appelée « thérapie multimodale des GIST ». Cela signifie simplement que :

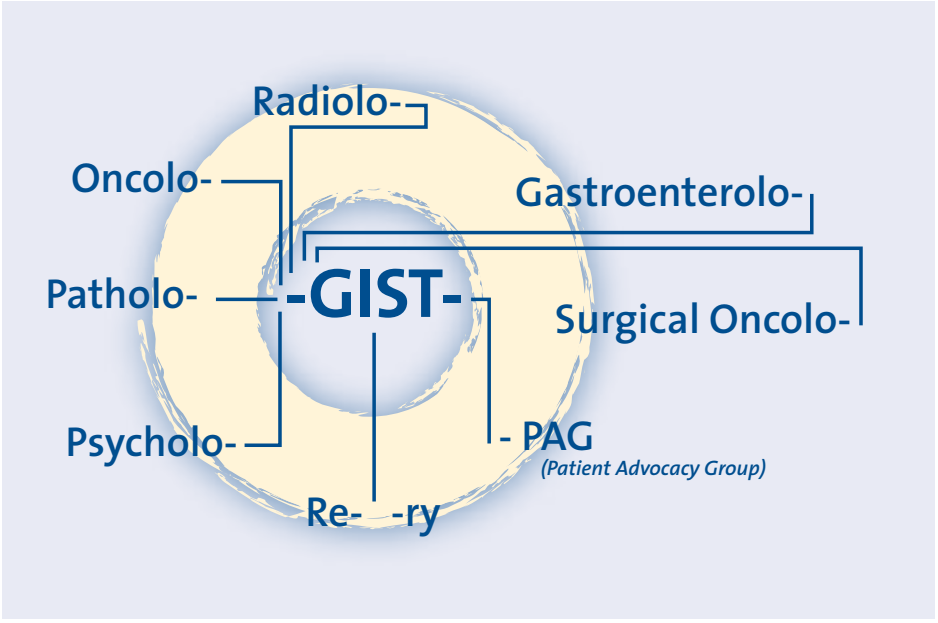
- les options de thérapie chirurgicale,
- les thérapies ciblées par imatinib et sunitinib,
- les options d'études cliniques possibles- sont à la fois indépendantes, interdépendantes et librement associables les unes avec les autres.

En principe, la guérison des maladies chroniques telles que les GIST est (à ce jour) impossible. Les objectifs de la thérapie sont donc les suivants :

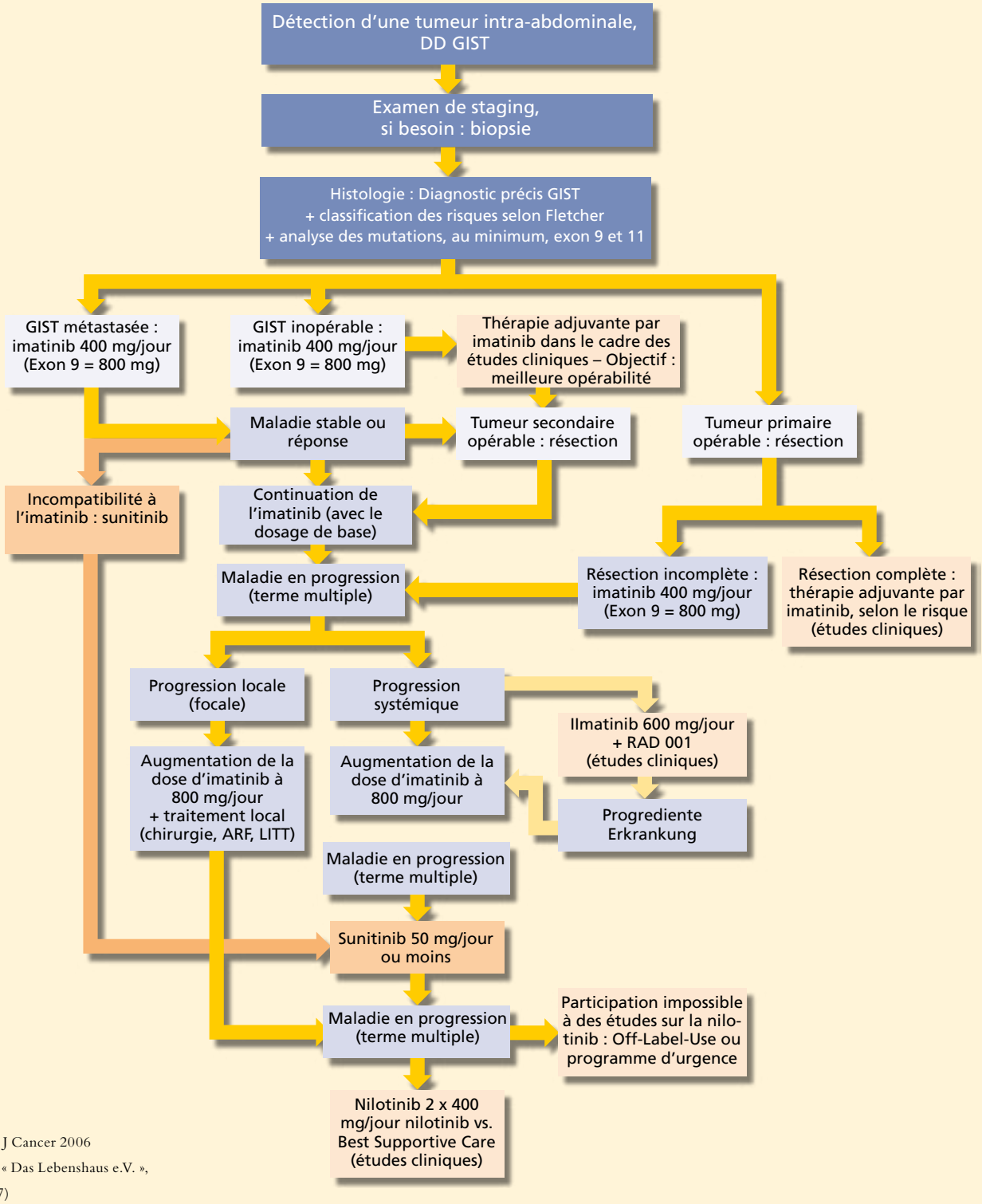
- Garder la maladie sous contrôle
- Libérer les patients de leur(s) tumeur(s)
- Empêcher une récidive GIST ou la retarder le plus longtemps possible
- Empêcher la progression de la croissance de la tumeur, la limiter ou la ralentir
- Empêcher la tumeur de pénétrer dans les tissus environnants ou de produire des métastases dans d'autres organes

Selon l'âge du patient, son état général, le stade de maladie et les résultats des analyses, l'objectif est d'offrir au patient le plus de temps possible pour qu'il atteigne une espérance de vie normale, et ce, tout en conservant une qualité de vie acceptable.

Dans cette thérapie multimodale des GIST, il est nécessaire de souligner l'importance du travail interdisciplinaire entre les pathologistes, les radiologues, les gastro-entérologues, les chirurgiens et les oncologues experts en GIST. Seule cette interaction permet d'obtenir un diagnostic performant et la mise en œuvre d'un plan de traitement adapté spécialement aux besoins du patient.



L'organigramme suivant conçu par le Dr. Peter Reichardt offre un bon aperçu des procédures de diagnostic et de traitement GIST.


Détection d'une tumeur intra-abdominale, DD GIST
Examen de staging, si besoin : biopsie
Histologie : Diagnostic précis GIST + classification des risques selon Fletcher + analyse des mutations, au minimum, exon 9 et 11
GIST métastasée : imatinib 400 mg/jour (Exon 9 = 800 mg)
GIST inopérable : imatinib 400 mg/jour (Exon 9 = 800 mg)
Thérapie adjuvante par imatinib dans le cadre des études cliniques – Objectif : meilleure opérabilité
Maladie stable ou réponse
Tumeur secondaire opérable : résection
Tumeur primaire opérable : résection
Incompatibilité à l'imatinib : sunitinib
Continuation de l'imatinib (avec le dosage de base)
Maladie en progression (terme multiple)
Résection incomplète : imatinib 400 mg/jour (Exon 9 = 800 mg)
Résection complète : thérapie adjuvante par imatinib, selon le risque (études cliniques)
Progression locale (focale)
Progression systémique
IImatinib 600 mg/jour + RAD 001 (études cliniques)
Augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg/jour + traitement local (chirurgie, ARF, LITT)
Augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg/jour
Progrediente Erkrankung
Maladie en progression (terme multiple)
Sunitinib 50 mg/jour ou moins
Maladie en progression (terme multiple)
Participation impossible à des études sur la nilotinib : Off-Label-Use ou programme d'urgence
Nilotinib 2 x 400 mg/jour nilotinib vs. Best Supportive Care (études cliniques)

Reichardt, Eur J Cancer 2006
(actualisé pour « Das Lebenshaus e.V. »,
septembre 2007)

Vous trouverez sur la page suivante un tableau conçu par les auteurs et qui présente les options thérapeutiques recommandées. Ces options se fondent sur les Guidelines/Recommandations thérapeutiques (NCCN) actuelles et une expérience éprouvée. Les patients devront néanmoins noter que ce tableau ne peut pas couvrir en détail toutes les constellations et que les recommandations données de manière générale peuvent différer de leurs cas individuels. Si vous avez des questions sur votre traitement spécifique, parlez-en avec votre médecin traitant.

Aperçu : « Stades de la maladie et options thérapeutiques »

Stades de la maladie	OPÉRATION / RÉSECTION / INTERVENTION			THÉRAPIES AUTORISÉ
	Résection classée, ouverte	OP laparoscopique	Procédure ablative locale	imatinib 400 mg en première ligne
GIST sous-muqueuse, petite	sinon, observation	sinon, observation		
Tumeur primaire opérable, limitée localement < 5 cm	Objectif R0	Objectif R0		
Tumeur primaire opérable, limitée localement > 5 cm	Objectif R0			
GIST non opérable, en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement				
GIST métastasées, quelques métastases distantes (métastases)	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes		
GIST métastasées, métastases étendues	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes		
Récidive locale après R0		si inférieure à 5 cm		
Récidive locale sous imatinib		si inférieure à 5 cm		
Progression locale sous 400 mg imatinib	en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement	en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement	en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement	
Progression locale sous 800 mg imatinib	en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement	en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement	en fonction de l'état, du risque, de la taille et de l'emplacement	
Progression systémique sous 400 mg imatinib	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes	
Progression systémique sous 800 mg imatinib	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes	
Progression systémique sous sunitinib	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes	uniquement en cas de complications menaçantes	

Vert = thérapie standard | Bleu = possible - envisageable | Orange = non judicieux

Options thérapeutiques

ES		OPTIONS UTILISÉES EN PRATIQUE	ÉTUDES CLINIQUES			CONTRÔLES
Imatinib 800 mg Première / Seconde intention	Sunitinib 50 mg / cycle En seconde ligne	Sunitinib 37,5 mg en continu En seconde ligne	Thérapie néoadjuvante + éventuellement OP / Résection	Thérapie adjuvante après OP/résection	Études avec de nouvelles substances	Contrôle de l'évolution / Surveillance
				selon le risque, jusqu'à 12 semaines après OP		
				selon le risque, jusqu'à 12 semaines après OP		
pour l'exon 9	en cas d'intolérance à l'imatinib	en cas d'intolérance à l'imatinib ou d'effets secondaires trop importants à 50 mg				
pour l'exon 9	en cas d'intolérance à l'imatinib	en cas d'intolérance à l'imatinib ou d'effets secondaires trop importants à 50 mg				
pour l'exon 9	en cas d'intolérance à l'imatinib	en cas d'intolérance à l'imatinib ou d'effets secondaires trop importants à 50 mg				
jusqu'à 800 mg	en cas d'intolérance à l'imatinib	en cas d'intolérance à l'imatinib ou d'effets secondaires trop importants à 50 mg				
		d'effets secondaires trop importants à 50 mg				
jusqu'à 800 mg	en cas d'intolérance à l'imatinib	d'effets secondaires trop importants à 50 mg				
		d'effets secondaires trop importants à 50 mg				

4.6. Thérapies ciblées et critères de réponse

De manière générale, la réussite d'une thérapie en oncologie est décrite avec le terme « réponse ». Une réponse indique que la tumeur d'un patient réagit à une thérapie et parvient à une rémission (régression) (rémission = terme destiné à l'évaluation du résultat d'un traitement ou d'une thérapie).

On distingue la rémission complète, dans laquelle aucune tumeur n'est détectable, de la rémission partielle dans laquelle on est parvenu à une réussite du traitement, mais où certains signes tumoraux restent encore décelables. De même, la stabilisation de la maladie (stable disease), c'est à dire l'interruption de la progression de l'affection tumorale, est aujourd'hui considérée comme un succès.

INFORMATION

Rémission :
terme destiné à l'évaluation du résultat d'un traitement ou d'une thérapie. On distingue la rémission complète (aucune tumeur détectable) de la rémission partielle au cours de laquelle certains signes tumoraux sont éliminés (mais pas tous).

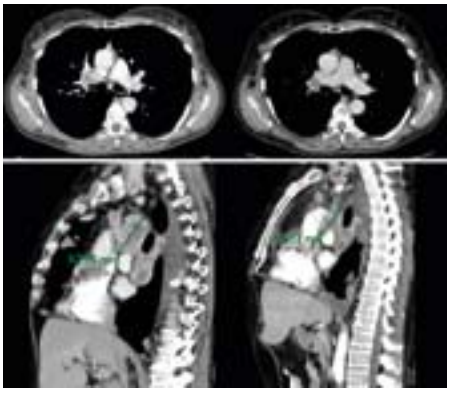
Critères OMS de la réponse thérapeutique :

CR = complete remission = rémission complète
PR = partial remission = rémission partielle, donc, incomplète
SD = stable disease = maladie stable
PD = progressive disease = maladie en progression

Avec l'émergence des nouvelles thérapies dans le traitement des GIST, les médecins ont dû (et doivent encore) apprendre à modifier leurs méthodes d'évaluation des réponses aux thérapies. Les thérapies par imatinib ou sunitinib obligent aujourd'hui les médecins à considérer divers aspects de la lésion tumorale. Dès lors, la réduction de la taille de la tumeur ne doit plus être considérée comme le seul critère de réussite au traitement . Pour les GIST, les critères de l'OMS cités ci-dessus ou les critères RECIST (version simplifiée des critères de l'OMS) ne sont plus les seuls valables pour l'évaluation de la réponse thérapeutique depuis que le Dr. Choi de Houston et le Dr. Antoch d'Essen ont développé de nouveaux critères en la matière.

Ces critères mesurent la réponse thérapeutique à partir de la diminution de la densité d'une tumeur, même si sa taille demeure inchangée à la TC. La densité de la tumeur (contraste) devient le critère principal. Cette densité est exprimée en HU (Hounsfield-Units). Cela signifie que la taille d'une tumeur peut-être la même entre deux TC (avant le début du traitement et par exemple, quatre semaines après, durant le traitement). Si la densité/le contraste en HU a diminué, on peut déjà parler de réponse. Le pourcentage de réduction de la densité à partir duquel on peut parler de réponse thérapeutique n'est pas encore clairement défini. Cette définition sera certainement précisée très prochainement.

GIST avant la prise d'imatinib



Jusqu'à présent, en oncologie : diminution de la taille comme critère de réponse

GIST après la prise d'imatinib : Aucune modification de la taille de la tumeur, mais changement de la structure des tissus = diminution de la densité (enkystement

4.7. Thérapies ciblées et non-observance

Le traitement de nombreuses maladies suppose que les patients aient une attitude coopérative vis à vis de leur traitement. En médecine, on désignera cette attitude de coopération par le terme d' « observance » qui peut être traduit par « respect du traitement ».

Ce respect des prescriptions est essentiel dans des maladies chroniques comme les GIST dont le pronostic est également lié à la prise de médicaments. « L'observance » suppose que le patient prendra le bon médicament, en quantité exacte (posologie) et au bon moment (prescrit par le médecin). Si tel n'est pas le cas, on parle de non-observance. Cette attitude peut avoir des répercussions dramatiques sur la réussite du traitement.

Raisons possibles pour la non-observance en cas de GIST :

- Raisons liées à la thérapie
  - Traitement insuffisant des effets secondaires
  - Réticence du patient à prendre la dose optimale en raison en raison des effets secondaires importants ou en augmentation
  - Manque de moyens offerts par la médecine conventionnelle ou par d'autres thérapies complémentaires pour contrer les effets secondaires
- Raisons psychologiques
  - Oubli (âge, stress, etc.) de la prise quotidienne du traitement
  - Refoulement : le patient ne souhaite plus se rappeler la maladie dont les médicaments signalent l'existence
  - Le patient se sent subjectivement mieux et ne prend pas les médicaments, ne les prend plus ou irrégulièrement
- Raisons liées à des informations erronées ou insuffisantes
  - Connaissances du patient insuffisantes en ce qui concerne la maladie, la thérapie et les conséquences d'une non prise des médicaments
  - Indisponibilité ou réticence du médecin à apporter au patient une information complète sur sa thérapie
  - Patient traité par un médecin non expert en GIST et qui reçoit des informations erronées ou impartielles concernant la thérapie ou la posologie
  - Le patient est dans l'incapacité de lire ou ne dispose pas du niveau d'éducation ou de connaissances médicales de base suffisantes
  - Sous une influence extérieure, le patient se tourne vers des médecines ou des méthodes thérapeutiques alternatives et néglige son traitement ou l'interrompt de son propre chef

Les thérapies ciblées n'en sont pas moins des thérapies à vie. Cela signifie qu'elles sont menées selon les instructions et la posologie indiquées par un médecin expert en GIST tant qu'elles montrent leur efficacité ou jusqu'à l'apparition d'autres options thérapeutiques, y compris dans le cadre d'études. Dans le chapitre 6, vous trouverez d'autres informations sur l'interruption des traitements à l'imatinib et le phénomère de flare-up, une forte croissance de la tumeur qui suit l'arrêt de la thérapie.

EXEMPLE

Une forme précise du diabète mellitus est prise en charge à vie à l'aide d'un traitement sous insuline. Dans le cadre de ce traitement, le patient doit s'administrer régulièrement une dose d'insuline, le plus souvent par injection. La non-observance, c'est-à-dire, le non respect du traitement, entraine un risque d'hypoglycémie qui peut être fatal.

IMPORTANT

Si vous subissez des effets secondaires importants du fait de la thérapie, n'interrompez pas votre traitement de votre propre chef, mais essayez de trouver des solutions avec votre médecin traitant. Il faut parfois du temps et de la patience avant que l'on trouve ensemble une contre-mesure.

CONSEIL

Gestion des effets secondaires : de nombreux effets secondaires peuvent être combattus ou soulagés grâce des méthodes médicales traditionnelles ou alternatives. Ces moyens sortiraient largement du cadre de ce guide s'ils devaient être tous exposés ici. Par conséquent, de nombreuses associations de patients atteints de GIST ont développé et mettent régulièrement à jour des aides et des documents de synthèse de ces méthodes, en collaboration avec des médecins et des pharmaciens ayant une expérience des GIST. Prenez contact avec votre association de patients ou votre médecin traitant et demandez-lui de l'aide concernant la gestion des effets secondaires.

4.8. Débats sur les autres thérapies

Hyperthermie

L'hyperthermie (mot grec) désigne en médecine un traitement qui augmente artificiellement la température de tissus corporels. Il s'agit d'une branche de la thermothérapie. Elle consiste à réchauffer l'ensemble du corps, seulement une région du corps ou quelques organes. Mode de action : les températures élevées favorisent une meilleure circulation sanguine dans les tissus tumoraux et peuvent donc optimiser les effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie (thermosensibilisation).

En ce qui concerne les GIST, nous n'avons pour l'instant aucune expérience ou résultat d'études concernant l'hyperthermie. Comme vous le savez, les GIST sont des tumeurs extrêmement rares, encore plus rares que les tumeurs du groupe auxquelles elles sont rattachées, les sarcomes des tissus conjonctifs. Dans la plupart des centres ayant une expérience de l'hyperthermie, cette technologie est utilisée dans le traitement des sarcomes avec radiothérapie et/ou chimiothérapie. Nous ne disposons encore d'aucune donnée concernant la thermosensibilisation sous imatinib ou sunitinib.

La localisation prédominante des GIST dans la région de l'estomac et de l'intestin est une contre-indication relative à l'hyperthermie, car ces deux régions sont difficilement accessibles pour cette technique. En raison de notre très faible niveau d'expérience, du faible nombre de cas étudiés, de la difficulté d'accès des zones cibles et de l'excellente réponse de l'imatinib, il est difficile de justifier éthiquement le recours à l'hyperthermie comme moyen thérapeutique supplémentaire pour traiter les GIST.

Médecines alternatives

Les médecines alternatives (ou médecines complémentaires) désignent les différents moyens thérapeutiques ou concepts de diagnostics qui se posent comme alternatives ou compléments (dans le sens de médecine complémentaire) à la médecine fondée sur l'expérience scientifique. Dans notre sphère culturelle, les médecines alternatives les plus connues sont l'homéopathie (médecine naturelle) et l'acupuncture.

Critique fondamentale : les procédures des médecines alternatives reposent souvent sur des hypothèses, et non pas sur des preuves, des études ou des données. Là où ces méthodes ont fait l'objet d'une vérifiabilité scientifique et ont été contrôlées, leurs effets ont été réfutés, il n'a pas été possible de recueillir suffisamment d'informations quant à leur efficacité ou cette dernière n'était pas supérieure à celle d'un placebo.

Quatre recommandations fondamentales sont valables concernant l'utilisation de médecines alternatives ou complémentaires dans le cadre d'un traitement des GIST :

1. Chaque méthode doit servir à soutenir la thérapie établie (par exemple, une thérapie ciblée) et ne doit la remplacer en aucun cas. Elles doivent avoir pour objectifs une amélioration du bien-être et de la qualité de vie du patient, le renforcement de son système immunitaire et le traitement des effets secondaires.

2. Nous vous recommandons vivement de parler avec votre médecin traitant de toutes les méthodes alternatives ou complémentaires. En effet, ces méthodes peuvent avoir un effet considérable sur le cours de la thérapie. Dans les cas les plus graves, il ne s'agit pas seulement d'une absence d'efficacité, mais aussi d'un impact négatif sur la réussite de votre traitement. Une relation médecin-patient se nourrit d'une confiance réciproque : aussi, partagez ouvertement avec votre médecin vos points de vue, vos souhaits ou vos intentions.

3. Dans la large palette des traitements anticancéreux, on trouve aussi malheureusement des propositions douteuses qui ne visent pas votre santé, mais plutôt votre porte-monnaie. Souvent, ces pseudothérapies trouvent un accueil favorable auprès de patients pour lesquels les traitements établis ne sont plus assez

IMPORTANT

Il ne s'agit pas ici de rejeter globalement les médecines alternatives comme les médecines naturelles. Celles-ci peuvent et doivent jouer un rôle d'accompagnement dans le traitement du cancer par la médecine conventionnelle. Cependant, les méthodes des médecines naturelles ne sont pas conçues pour détruire les cellules cancéreuses. Elles ont pour objectif le renforcement global de l'organisme (système immunitaire), c'est-à-dire des parties saines de notre corps. On sait aujourd'hui que les médecines naturelles améliorent très souvent la convalescence, la qualité de vie et le bien-être général des patients, à côté de la thérapie à proprement parler. En outre, elles permettent de réduire les effets secondaires et indésirables grâce à une combinaison de traitements. De nos jours, environ 80 % des patients atteints de cancer s'intéressent aux méthodes des médecines naturelles et 60 % les appliquent déjà en complément de la médecine traditionnelle.

efficaces et qui recherchent désespérément des alternatives. Nous ne disposons malheureusement pas de suffisamment de données ou de preuves confirmant la possibilité de soigner ou de contrôler les GIST à l'aide de régimes particuliers, de cocktails de vitamines, de la méditation, de l'acupuncture, d'ésotérisme ou d'autres alternatives. Mais vous pouvez nous faire confiance, s'ils disposaient de telles connaissances, les experts en GIST les appliqueraient certainement pour assurer le bien-être de leurs patients.

4. Les patients GIST reçoivent souvent de la part d'amis ou de membres de la famille des propositions de traitement les plus farfelues. L'un d'entre eux a lu un de ces traitements quelque part, un autre en a entendu parler et une grand-mère ne jure que par les noyaux d'abricots pour lutter contre le cancer. Ces conseils souvent bien intentionnés peuvent parfois devenir des exigences que vous, le patient, devrez supporter, avec des arguments tels que : « si tu ne le fais pas, tu verras bien ce qui t'arrivera ! ». Vous êtes le seul gestionnaire de votre maladie, avec votre médecin traitant. Affichez votre prise de conscience concernant la gestion de votre maladie. Il vous incombe de freiner ou d'arrêter assez tôt ce type de « conseillers ».

Traitement à base de gui

Le traitement à base de gui est une méthode thérapeutique controversée développée par Rudolf Steiner, le fondateur de l'anthroposophie, et le médecin Ita Wegman. Elle constitue l'une des méthodes thérapeutiques complémentaires anticancéreuses les plus utilisées en Allemagne. Comme son efficacité médicale n'est pas démontrée, elle est rejetée par la plupart des médecins. De même, concernant les GIST, il n'existe aucune étude, aucune données ou compte-rendu de réussite justifiant l'utilisation du traitement à base de gui comme complément, et encore moins comme alternative, à une thérapie ciblée. La grande majorité des médecins experts en GIST déconseillent donc ce type d'expériences, car les interactions possibles avec les thérapies ciblées n'ont pas encore été clairement définies. En dehors de l'aire germanophone, les traitements à base de gui sont largement inconnus et inusités.

La chirurgie (grec : opérer à la main) est la discipline médicale chargée du traitement des maladies et des blessures par l'intervention directe, manuelle ou instrumentale sur le corps du patient (opération). Dans le cadre de la chirurgie, les organes malades sont retirés entièrement (comme la gastrectomie : ablation de l'estomac) ou partiellement (résection). La chirurgie permet également de redonner toute sa fonctionnalité à des systèmes d'organes bloqués, d'implanter de nouveaux organes ou des prothèses.

Cette discipline comprend plusieurs champs d'intervention importants comme la chirurgie vasculaire, la chirurgie thoracique, la chirurgie réparatrice et, en fonction de la structure organisationnelle, la chirurgie générale. Ces domaines d'interventions peuvent eux-mêmes se diviser en spécialités comme la chirurgie cardiaque, la neurochirurgie, la chirurgie plastique, la chirurgie oncologique, etc. La chirurgie viscérale se consacre au traitement chirurgical des organes abdominaux, c'est-à-dire de l'ensemble du tube digestif avec l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, le rectum, le foie, le pancréas et la rate. Au cours de ces dernières années, la chirurgie mini-invasive ou la chirurgie laporoscopique ont pris une place croissante en chirurgie viscérale.

INFORMATION

Les étapes de l'opération / résection :

R0 : bord tissulaire non tumoral sous le microscope et absence de métastases

R1 : tissu tumoral reconnaissable sous microscope en bordure du segment réséqué et absence de métastase

R2 : tumeur visible macroscopiquement en bordure ou métastases éloignées détectées.

5.1. Opération / résection des GIST

L'intervention chirurgicale fait encore partie intégrante du concept thérapeutique associé aux GIST. L'opération, encore appelée « résection », joue comme auparavant un rôle central. Il est essentiel à cet égard de noter les points suivants :

- Une opération ne peut soigner seule une GIST.
- Une résection complète est possible uniquement avec 85 % des patients affectés de tumeurs primaires.
- Environ la moitié des GIST sont localisées et donc accessibles dans le cadre d'une opération ! Cependant, ce n'est souvent qu'au moment de l'opération que l'on peut évaluer les possibilités d'ablation de la tumeur.

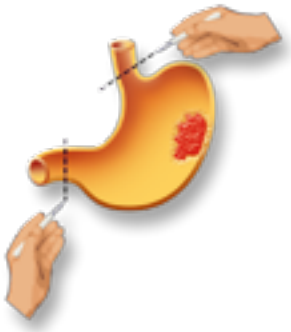
L'opération/résection est toujours la meilleure thérapie possible dans le cas d'une GIST localisée ou opérable. Les tumeurs opérables doivent toujours être retirées chirurgicalement, lorsqu'un retrait complet est possible. Toutes les analyses confirment que la « résection R0 » (avec une pseudocapsule intacte) représente jusqu'à aujourd'hui le meilleur critère de pronostic.

En cas de GIST, le risque de réapparition de la tumeur (récidive) dans la cavité abdominale est important, même en cas de résection de la tumeur et lorsque l'analyse microscopique des bordures n'a pas révélé la présence de tissu tumoral (résection R0). L'expérience montre qu'au moins 50 % des patients connaissent une récidive après une résection complète ou développent des métastases. Le taux de survie après cinq ans est d'environ 50 %. Facteurs influençant une thérapie chirugicale des tumeurs primaires :

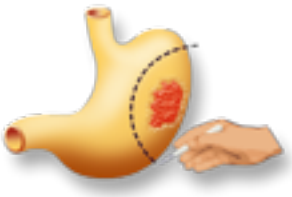
- Taille
- Localisation
- Développement et environnement (vaisseaux sanguins)
- État général du patient

En principe, l'objectif de l'intervention est de retirer uniquement la tumeur, et non pas l'organe dans son intégralité. Il convient de conserver impérativement une « marge de sécurité dans les tissus sains » (estimée généralement par les experts à 1-2 cm). Une opération ne devrait entraîner qu'une morbidité chirurgicale très faible (par rapport à l'impact total de la maladie). Si l'on peut améliorer la morbidité chirurgicale en réduisant la taille de la tumeur, il faut envisager un traitement préopératoire (néoadjuvant) par imatinib.

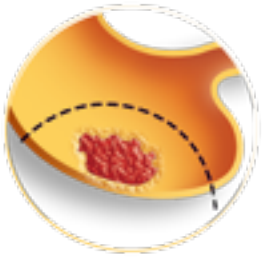
Il convient également d'étudier la possibilité de rendre opérable une GIST par traitement médicamenteux, même pour les patients qui reçoivent déjà un traitement



Opération en cas de carcinome de l'estomac



Opération en cas de GIST



Zone de sécurité dans le tissu sain

par imatinib pour une GIST avancée. Une coopération interdisciplinaire étroite entre l'oncologue et le chirurgien est indispensable pour déterminer la meilleure possibilité d'intervention (créneau pour l'opération) après la réponse thérapeutique ou la stabilisation de la maladie. Il convient à cet égard de prendre en compte :

- Des examens précis et minutieux
- Aucune décision prise à court terme, car il ne s'agit pas d'une situation d'urgence.

IMPORTANT

L'objectif primordial d'une résection est d'enlever l'ensemble de la tumeur, sans que celle-ci n'éclate ou ne se désagrège en petites parties. Les GIST sont enveloppées dans une pseudo-capsule – comparable à une peau très fine – qui ne doit pas éclater durant l'opération. En effet, une rupture de la tumeur peut détériorer énormément le pronostic, car les cellules tumorales peuvent alors se disperser librement dans la cavité abdominale (tumor spillage) et établir de nouveaux foyers de maladie (métastases). Lors d'affections métastasées, on retrouve encore des patients dont le compte-rendu d'intervention rapporte des cas de rupture durant l'opération. En lien avec ce sujet, nous avons déjà traité de la biopsie (prélèvement de tissus) dans le chapitre 3 de ce guide.

IMPORTANT

Un patient dont la maladie métastasée ou inopérable a été contrôlée sous imatinib, ou est même devenu opérable, doit discuter d'une intervention potentielle avec un chirurgien expert en GIST. Bien sûr, une intervention reste toujours une épreuve physique et morale. Cependant, il faut aussi prévoir le phénomène d'apparition de la résistance à l'imatinib (mutation secondaire), en dépit de tous les succès obtenus avec un traitement par imatinib. Une lésion ayant été opérée est une source de risque moindre qu'une lésion devenue résistante et éventuellement inguérissable. Il ne s'agit pas de choisir entre le médicament et le scalpel. Il s'agit plutôt de mettre en œuvre la thérapie multimodale des GIST mentionnée dans le dernier chapitre, qui consiste à gagner le plus de temps possible sur la maladie grâce à une combinaison de thérapie chirurgicale et médicamenteuse.

CONSEIL

Concernant la chirurgie des métastases sous traitement par imatinib, une étude est prévue en Europe (EORTC 62063). Dès que la communauté GIST en apprendra davantage à ce sujet, les différentes organisations de patients GIST ne manqueront certainement pas d'en faire part.

Informations supplémentaires concernant les GIST et les opérations chirurgicales :

- Des images médicales parfaites par endoéchographie, TC ou TRM sont essentielles pour toutes les opérations.
- La taille de la tumeur n'est pas le seul critère pris en compte pour décider de l'ablation d'une petite tumeur, la vitesse de division des cellules est également déterminante. Même les petites GIST peuvent réellement représenter un risque élevé et doivent donc être retirées (voir le point 4.6 sur l'évaluation des risques).
- Les petites tumeurs sous-muqueuses limitées localement peuvent être retirées par la chirurgie mini-invasive (c'est-à-dire, par cœliochirurgie). Une petite GIST s'avère parfois pernicieuse : une petite partie seulement est visible alors que la majeure partie se trouve à l'extérieur de l'organe (une sorte d'effet « iceberg »).
- Les grosses tumeurs sont donc opérées prioritairement par ouverture.
- En cas de GIST dans l'estomac, la surface à retirer dépend de la taille de la tumeur primaire. Pour les petites tumeurs, (jusqu'à env. 3 cm), une r ésection de la paroi stomacale (pouvant, selon sa localisation, avoir lieu par laparoscopie) peut suffire. Les tumeurs

de taille plus importante doivent être réséquées au cours d'une opération (avec ou sans traitement préopératoire par imatinib). L'ablation complète de l'estomac peut être nécessaire, selon la taille de la tumeur, mais n'est pas systématique.

- En cas de GIST dans l'intestin grêle, le retrait du segment porteur de la tumeur, flanqué d'une zone de sécurité de 2 à 5 cm est en général suffisant. L'extension du retrait aux ganglions lymphatiques ou à une partie intestinale plus importante n'est pas conseillée en raison de la faible fréquence des métastases lymphatiques.

5.2. Chirurgie mini-invasive ou laparoscopique

La chirurgie mini-invasive (ou chirurgie « en trou de serrure ») est un terme générique décrivant les interventions impliquant une ouverture minimale de la peau et des tissus conjonctifs. Au début des années 90, la chirurgie laparoscopique s'est imposée pour les opérations d'ablation de la vésicule biliaire, puis pour des opérations plus complexes effectuées dans la cavité abdominale.

Une incision plus petite et des lésions moindres des tissus conjonctifs pour atteindre l'organe à opérer permettent en effet de diminuer les douleurs postopératoires et, souvent, d'accélérer la convalescence et la mobilisation. Cependant, on peut relever quelques inconvénients dans l'utilisation de cette technique :

- Une vue d'ensemble du champ opératoire réduite.
- Des lésions des tissus conjonctifs, le plus souvent asymptomatiques, mais encore plus importantes.
- Une durée d'intervention plus longue et une capacité d'intervention retardée en cas de complication grave telle qu'une hémorragie dans le champ opératoire.

Ce sujet doit encore faire l'objet de débats contradictoires. Un laparoscopeur expérimenté déclarerait qu'il possède un meilleur aperçu de la situation et qu'il a besoin de moins de temps que pour une opération ouverte.
Dans les premières années des thérapies GIST, la chirurgie mini-invasive n'était pas encore acceptée comme technique d'intervention dans le cadre de cette pathologie. Depuis, cette méthode a su se trouver une place et est utilisée dès lors que la localisation et la taille de la tumeur le permettent.

Paramètres valables à l'heure actuelle :

- Opération mini-invasive pour une taille de tumeur pouvant atteindre 5 cm, résection partiellement possible pour les tumeurs plus importantes. Généralement, la taille de la tumeur n'est pas définie par l'opération, mais par l'ouverture existant pour le dégagement du tissu réséqué.
- Opération avec la technique « No-Touch », sans toucher à la tumeur.
- Opération effectuée uniquement par un chirurgien très expérimenté en GIST et en laparoscopie.

CONSEIL

En cas d'opération d'une GIST volumineuse, le retrait complet de l'estomac peut s'avérer indispensable. La prise d'aliments ou de boissons peut alors parfois devenir un problème quotidien pour les patients touchés. Le livret-conseil rédigé en allemand Essen und Trinken nach Magenentfernung, (Boire et manger après la résection de l'estomac) expose et développe en détail tous les problèmes pouvant apparaître après une gastrectomie. Il donne également des recommandations alimentaires et comportementales. Il existe peut-être de tels guides dans votre langue pour aider les patients ayant subi une gastrectomie.

5.3. Surveillance après l'opération

L'observation du patient à long terme et à des intervalles rapprochés est importante, même après le retrait réussi de la tumeur Les patients GIST ne doivent en aucun cas être considérés comme « guéris » après une intervention réussie et renvoyés chez eux sans surveillance régulière ultérieure. Vous trouverez davantage d'informations à ce sujet dans le chapitre 11.

5.4. Traitement des métastases hépatiques

En cas de métastases GIST dans le foie, différentes options de traitement pourront être proposées en fonction de la localisation, du nombre et et de la taille de ces métastases. Actuellement, le premier choix thérapeutique est l'imatinib dont la posologie initiale peut être augmentée en cas de progression de la maladie. Cependant, d'autres options thérapeutiques peuvent être également utilisées (éventuellement en complément de l'imatinib).

Opération / résection

Théoriquement, il est possible de retirer jusqu'à 80 % du foie, car le tissu hépatique a la particularité de se régénerer, du moins partiellement. Toutefois, les métastases GIST peuvent parfois s'avérer inopérables, notamment dans les cas suivants :

1. Différentes parties du foie sont touchées par des métastases. Une opération est alors souvent impossible, car le volume de tissu hépatique à retirer serait trop important.
2. De nouvelles métastases apparaissent après une première opération du foie.
3. Les métastases se trouvent sur des parties vitales du foie et interdisent toute intervention.

RFA (Radiofrequenzablation)

4. L'état général du patient, une autre maladie grave ou des problèmes cardiaques ne permettent pas d'envisager un quelconque geste chirurgical.

ARF (ablation par radiofréquence)

Lors de l'ARF, une électrode similaire à une aiguille est introduite dans la métastase sous contrôle par TC. De petites antennes à la pointe de l'instrument émettent une fréquence radio (une sorte de courant électrique) conduisant à un échauffement important du tissu. La métastase est « cuite », tout comme les bordures de tissu sain afin d'établir une zone de sécurité. Une petite incision dans le ventre, souvent si réduite qu'elle ne nécessite même pas de points de suture, est suffisante pour introduire la sonde radio dans le foie. En principe, une anesthésie locale suffit et le patient peut généralement rentrer chez lui le jour suivant.

Caractéristiques de l'ARF:

- Procédure peu douloureuse et non agressive pour le patient.
- Risques calculables : l'effet secondaire le plus fréquent est une légère fièvre, car le matériel cellulaire détruit induit une réaction inflammatoire dans l'organisme. Le danger d'entraîner des cellules tumorales dans une autre partie du corps est pratiquement nul, car le canal d'introduction est également chauffé à la fin de la procédure.
- Actuellement, seules les métastases allant jusqu'à 5 centimètres au maximum peuvent être traitées de la sorte.
- En cas de présence de plusieurs métastases, aucune des tumeurs ne doit dépasser 3,5 centimètres.
- Outre le bon contrôle local des tumeurs, l'ARF est associée à une très faible morbidité et mortalité.

EXEMPLE

Chez une patiente, deux métastases hépatiques avaient connu une régression et une troisième, qui se situait très défavorablement dans la constellation de la résection avait fait l'objet d'une thermoablation. La patiente n'avait malheureusement pas poursuivi son traitement par imatinib. Au bout de 12 mois, une récidive a été diagnostiquée dans le foie, non pas à l'emplacement de la thermoablation, mais à proximité. Il s'agissait de nouvelles métastases. Cela montre que l'ARF peut être un traitement local efficace pour la destruction de lésions existantes, mais qu'elle ne peut se passer d'une thérapie médicamenteuse parallèle.

LITT (thermothérapie au laser)

Lors de la LITT, le tissu hépatique tumoral est détruit au laser. Pour ce faire, une fine fibre de verre est introduite directement dans la métastase. Cette fibre conduit le rayonnement lumineux jusqu'à la métastase pour la détruire par émission de chaleur. L'énergie indispensable et la durée de l'intervention sont calculées préalablement par ordinateur. Dans la plupart des cas, la LITT peut être réalisée sans opération. Après une anesthésie locale, une fine aiguille est introduite dans la métastase (à travers la peau), puis la fibre de verre est glissée dans l'aiguille. L'intervention n'est pas douloureuse, le patient ressent tout au plus une sensation de pression ou de chaleur. La procédure complète est réalisée sous TRM. La TRM permet, tout comme la TC, de réaliser des clichés du foie afin de surveiller le déroulement de l'opération.
Les conditions indiquées pour une LITT se résument de la manière suivante :

- Présence de métastases hépatiques
- Les métastases sont inopérables
- Nombre des métastases hépatiques ≤ 5
- Diamètre des métastases hépatiques ≤ 5 cm

Chimio-embolie

Ce terme désigne l'obstruction des vaisseaux sanguins alimentant une tumeur par un mélange de médicaments vasoconstricteurs et cytostatiques. L'irrigation de la métastase est donc interrompue , empêchant ainsi cette dernière de se développer. La chimio-embolie a été utilisée principalement chez les patients GIST présentant des métastases hépatiques. Par rapport à la chimiothérapie traditionnelle, cette technique offre plusieurs avantages tels que :

- Le blocage du flux sanguin artériel vers la (ou les) tumeur(s)
- Une meilleure administration du médicament chimiothérapeutique dans la tumeur
- Un allongement du temps de contact entre le médicament et la tumeur
- L'élimination rapide du médicament et donc la réduction de la toxicité associée (intoxication)

Transplantation de foie

On ne dispose encore que de peu d'informations au niveau international concernant la transplantation de foie en cas de GIST. Dans les cas connus, un certain succès est rapporté, mais les données relatives à la survie des patients sont absentes.

De manière générale,
une transplantation de foie n'est pas recommandée actuellement.
Les patients concernés doivent en outre prêter attention aux points suivants :

- Une transplantation est une intervention lourde et complexe. Elle nécessite une condition physique relativement bonne. Elle ne devrait être réalisée qu'en dernier recours - le tissu hépatique, comme mentionné plus haut, pouvant se régénérer.
- Le patient a besoin d'un organe issu d'un donneur adéquat. Il est donc inscrit sur une liste d'attente. Personne ne peut prédire exactement le moment de l'intervention. En cas de maladie grave, les chances d'obtention d'un organe chutent.
- Après l'opération, le patient a besoin de médicaments supplémentaires (par ex. des immunosuppresseurs) afin d'éviter le rejet de l'organe étranger par l'organisme.
- La tumeur primaire s'est déjà montrée capable de former des métastases dans le foie. Elle pourrait donc éventuellement en former d'autres dans le foie nouvellement transplanté.

5.5. Thérapie néodadjuvante imatinib + opération

On entend par « thérapie néoadjuvante » (latin adjuvare : aider) une thérapie entreprise avant l'opération d'une tumeur. Une thérapie néoadjuvante consiste généralement en une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie. En cas de GIST, il s'agit le plus souvent d'un traitement préopératoire par imatinib.
Le but de ce traitement est d'obtenir une amélioration de la situation initiale en vue d'une opération chirurgicale. Dans le cas des GIST, il s'agit de rendre la tumeur véritablement opérable en réduisant sa taille pour limiter les conséquences d'une intervention trop lourde. On parle à ce sujet de « downstaging » d'une affection tumorale. Le traitement préopératoire par imatinib doit s'étendre sur un minimum de 4-6 mois jusqu'à ce que l'on obtienne la « réponse maximale » qui déterminera le moment optimal de l'opération.

EXEMPLE

Un patient atteint d'une grosse GIST à l'estomac a été traité pendant plusieurs mois par imatinib. Au bout d'un certain temps, on constate que le tissu timural s'est transformé en kyste sous l'effet de l'imatinib, tout en conservant une taille similaire. Le reste de la tumeur a dû alors subir une résection limitée à une petite zone de la paroi gastrique : le patient a pu être opéré tout en conservant son estomac.

Situations permettant d'utiliser des traitements néoadjuvants :

- Tumeurs importantes semblant inopérables, mais pouvant encore recevoir un traitement adjuvant.
- Patients pour lesquels une grande intervention (étendue et mutilante) pourrait provoquer de graves séquelles postopératoires. On essaie alors de réduire la tumeur à l'aide d'un traitement médicamenteux dans le but de minimiser l'impact de la future intervention chirurgicale.

Les données et expériences recueillies à ce jour proviennent principalement de l'époque où l'on traitait les GIST métastasées par imatinib et où l'on effectuait ensuite une intervention. Il n'existait pas alors de thérapies ciblées néoadjuvantes.

Nouvelles données comparant les taux de résection R0 :

Chez les patients recevant un traitement par imatinib général	**env. 75% beträgt**
Chez les patients recevant un prétraitement néoadjuvant	**env. 86% beträgt**

On suppose que dans le cas des 14 % d'autres patients il n'existait pas de staging, ce qui signifie qu'ils présentaient un ensemencement péritonéal qui n'avait pas été détecté initialement.

EXEMPLE

Une GIST située dans le rectum et d'une taille de 6 cm a pu être réduite à une taille de 15 x 25 mm grâce à un prétraitement d'environ une année. Cette réduction a permis d'éliminer le reste de la tumeur grâce à une résection locale avec conservation de la continence. Une iléostomie a été pratiquée (anus artificiel) pour permettre une bonne cicatrisation et a été refermée trois mois après.

INFORMATION

Les grandes GIST sont le plus souvent hypervascularisées, ce qui signifie qu'elles sont fortement irriguées. Cela peut rendre la situation très difficile pour le chirurgien. Grâce au prétraitement par imatinib et à l'arrêt de la prolifération tumorale, ces tumeurs deviennent souvent plus faciles à maîtriser, car moins sujettes à hémorragie, et ce, parfois même sans recours à des transfusions sanguines.
De plus, si la taille de la tumeur prend relativement longtemps à se réduire, la prise de contraste par TC se rétablit par contre très rapidement. Cela offre une méthode de contrôle quand on ne dispose d'aucune TEP.

Les chimiothérapies néoadjuvantes sont désormais bien établies pour les carcinomes gastriques et rectaux. Les taux de réponse d'une thérapie par imatinib en cas de GIST sont comparativement beaucoup plus élevés.

IMPORTANT

En se basant sur le nombre sans cesse croissant des expériences et des données existantes, les principaux experts GIST sont convaincus qu'une intervention multiviscérale des GIST primaires ne constitue plus la thérapie standard et qu'il faudrait toujours étudier préalablement la possibilité d'une thérapie préopératoire par imatinib dans cette situation.

Étude Apollon

Il existe actuellement peu d'études internationales sur « l'imatinib en traitement néoadjuvant » pouvant accueillir des patients. Un exemple cependant, celui de l'étude Apollon en Allemagne. Il s'agit d'une étude en phase II consacrée au traitement néoadjuvant de patients atteints de GIST locales avancées. L'étude dirigée par le professeur Thomas Licht (Oberstaufen) est menée dans différents centres GIST spécialisés. Les patients y reçoivent de l'imatinib pendant 4-6 moins afin de réduire leurs tumeurs. Ils sont ensuite opérés en fonction de la réponse thérapeutique et de la progression de la tumeur (et selon les possiblités). Après le traitement administré durant l'étude, les patients sont contrôlés à intervalles définis.

5.6. Opération + thérapie adjuvante par imatinib

« Adjuvante » désigne ici l'effet d'une thérapie d'accompagnement. Il s'agit ici d'un type de « thérapie préventive » administrée après une ablation complète de la tumeur afin de prévenir une récidive éventuelle (mesure de prophylaxie). Un traitement adjuvant est plutôt destiné aux patients présentant un risque élevé de récidive en dépit du succès de l'intervention. Il traite les métastases potentiellement existantes, mais pas encore visibles, afin de réduire la probabilité d'une rechute.

Premiers résultats d'une étude américaine explorant le bénéfice de l'imatinib en adjuvant, présentée devant le congrès 2007 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Étude de l'imatinib en situation adjuvante après l'exérèse de la tumeur ACOSOGZ9001 (Phase III) (Ronald DeMatteo, États-Unis)

Au cours de cette étude randomisée en double aveugle, 708 patients GIST ont reçu pendant un an une dose quotidienne de 400 mg d'imatinib ou un placebo après résection totale de leurs tumeurs primitives supérieures à 3 cm. En cas de rechute, l'étude permettait aux patients du groupe « placebo » de recevoir de l'imatinib à 400 mg/jour tandis que les patients qui recevaient déjà 400 mg d'imatinib par jour voyaient leur dosage augmenté à 800 mg/jour. Le critère principal de l'étude était la survie sans récidive et le critère secondaire la durée de survie globale. L'étude a mis clairement en évidence que la survie sans récidive était plus élevée avec imatinib qu'avec le placebo. L'étude des sous-groupes n'a montré aucune différence significative entre les résultats du groupe imatinib et ceux du groupe placebo dans le cas des tumeurs de 3-6 cm. Par contre, les cas de grosses tumeurs de 6-10 cm et les tumeurs supérieures à 10 cm ont montré un net écart entre les deux groupes. Les avantages de cette thérapie adjuvante par imatinib sont indiscutables. Une thérapie adjuvante par imatinib permet d'améliorer la survie sans récidive de nombreux patients GIST après résection complète de leurs tumeurs.

Conclusion : *les patients ayant un risque GIST élevé (tumeur primaire ≥ 6 cm) profitent le plus d'un traitement adjuvant avec une durée de survie sans récidive prolongée. L'imatinib a été bien supporté chez la majorité des patients. Après une année de traitement adjuvant, il n'a pas pu être constaté, comme cela était prévisible, de différence dans la durée totale de survie.*

IMPORTANT

Malheureusement, des patients sont toujours nouvellement diagnostiqués :

- qui ne connaissent pas la classification de leur risque et sont peut-être des patients à haut risque.
- dont l'attention n'a pas été attirée par les chirurgiens sur l'existence de thérapie adjuvante par imatinib dans le cadre d'études.

En ce qui concerne les études en cours, le facteur temps joue un rôle essentiel, car les patients ont un délai de 12 semaines après leur opération pour intégrer les deux études qui sont menées actuellement en Europe.

Deux grandes études cliniques sont en cours en Europe et devront, nous l'espérons, apporter des réponses indiscutables à ces questions.

Étude scandinavo-allemande (phase III) :

- Étude comparant l'impact d'un an d'imatinib en thérapie postopératoire contre trois ans sur la « survie sans récidive ».

L'étude européenne EORTC (phase III) :

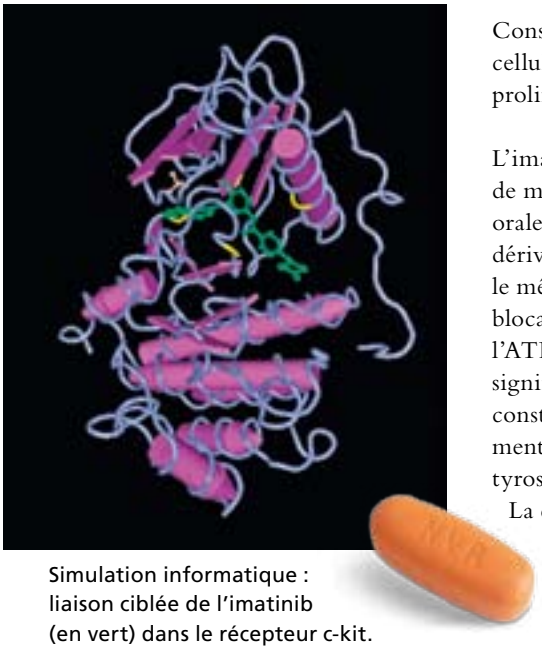
- Étude comparant la simple surveillance à un traitement postopératoire par imatinib sur 24 mois.

L'imatinib a été utilisé pour la première fois chez une patiente de 50 ans souffrant d'une GIST métastasée et chez qui les traitements conventionnels comme la chimiothérapie, le thalidomide et l'interféron avaient échoué. En mars 2000, le traitement avait débuté avec une posologie initiale de 400 mg par jour et après une courte période, une diminution impressionnante des métastases hépatiques avait pu être observée. Les examens de contrôle jusqu'en février 2001 avaient confirmé la quasi-disparition de toutes les métastases sous le traitement continu.

Plusieurs études menées en Europe, en Australie et aux États-Unis ont montré une efficacité exceptionnelle accompagnée par des effets secondaires relativement faibles. Sur la base des résultats disponibles, l'autorisation de mise sur le marché européen de l'imatinib a eu lieu le 31 mai 2002 pour le traitement des GIST inopérables ou métastasées.

6.1. Mode d'action

Les récepteurs de tyrosine kinases (protéines) servent à la transmission de signaux de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule. La transmission des signaux s'effectue par la liaison d'un facteur de croissance avec la partie d'un récepteur protéine (une sorte d'antenne) située à l'extérieur de la cellule. Cette liaison conduit à une mise en relation avec un deuxième récepteur qui provoque le déclenchement d'une cascade de signaux à l'intérieur de la cellule (avec l'aide d'ATP = énergie). Cette cascade de signaux est primordiale pour la régulation de la croissance, de la différenciation et de la mort programmée des cellules saines. Dans une cellule GIST, la cascade de signaux est activée continuellement sans facteur de croissance du fait de défauts génétiques spécifiques (mutations) et elle ne peut plus être arrêtée naturellement.

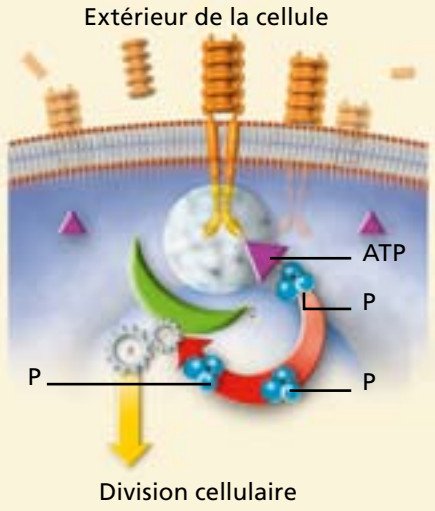


Simulation informatique : liaison ciblée de l'imatinib (en vert) dans le récepteur c-kit.

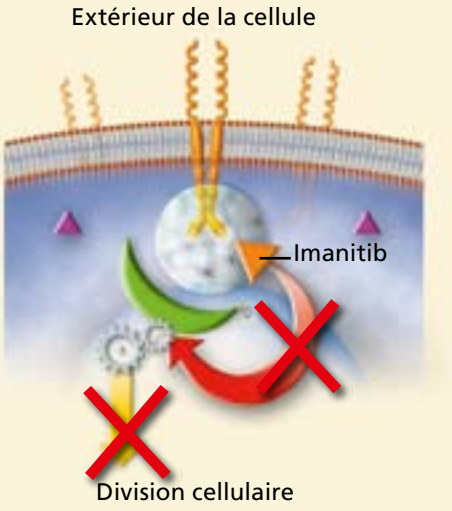
Conséquence : on assiste à une division cellulaire permanente et donc à la prolifération des cellules cancéreuses.

L'imatinib est un médicament développé de manière rationnelle, administrable oralement (comprimés) et contenant un dérivé de la phénylaminopyrimidine dont le mécanisme d'action repose sur le blocage compétitif du site de liaison à l'ATP de certaines tyrosines kinases. Cela signifie que la molécule d'imatinib est construite de manière à remplacer exactement l'ATP dans la poche de liaison de la tyrosine kynase et qu'elle bloque celle-ci. La division cellulaire permanente est donc arrêtée puisque la tyrosine kinase ne reçoit plus d'énergie sous la forme d'ATP lui permettant d'envoyer des signaux de division.

Inhibiteur de tyrosine kinase



Cellule saine : l'ATP (énergie) déclenche une cascade de signaux (division cellulaire).



Cellule GIST : la molécule d'imatinib bloque compétitivement l'emplacement de la liaison ATP. Sans ATP, il n'y a plus de déclenchement d'une cascade de signaux (division cellulaire).

L'imatinib et le groupe des thérapies ciblées sont des médicaments développés par les chercheurs pour atteindre des cibles spécifiques dans les cellules tumorales malades.

Qu'est-ce que cela signifie en termes simples ? Comment agit l'imatinib ?

Vous vous souvenez sans doute de notre exemple avec la maison, les boutons de sonnette kit1 + kit2 et le transformateur? L'imatinib, un inhibiteur des tyrosines kinases, enraye la transmission du signal jusqu'au centre de la cellule. Dans notre exemple de la maison, cela signifie que le traitement par imatinib cible la transmission d'énergie entre le transformateur (tyrosine kinase) et le récepteur dans le centre de la cellule. L'ATP est une molécule fournissant l'énergie nécessaire à de nombreux processus dans l'organisme.

EXEMPLE

Supposons que cette molécule d'ATP soit une clé s'adaptant dans le trou de la serrure du transformateur. Des clés-ATP arrivent en permanence dans la serrure pour l'ouvrir. Un flux d'énergie est alors transmis pour stimuler la division cellulaire, puis la clé-ATP sort de la serrure. La molécule de l'imatinib présente également une forme lui permettant de s'adapter exactement dans le trou de la serrure. Cette « fausse clé » s'installe dans la serrure du transformateur dans lequel les clés-ATP tentent de s'introduire à leur tour. Néanmoins, la place est déjà occupée par la molécule d'imatinib et la clé-ATP ne peut se lier au transformateur. Le transfert d'énergie n'a donc pas lieu et la division cellulaire / croissance tumorale est inhibée. Pas d'énergie sous forme d'ATP, pas de transmission du signal du transformateur vers la sonnette au centre de la maison. Si les fausses clés d'imatinib sont assez nombreuses (dose minimale), les clés-ATP n'ont aucune chance d'entrer dans la serrure.

6.2. Posologie

Une posologie de 400 mg à 800 mg d'imatinib par jour est actuellement très bien tolérée. Il est conseillé de commencer immédiatement le traitement (au moins 400 mg par jour) en cas de diagnostic indubitable :

- de tumeur inopérable et/ou
- de métastases

Ce traitement doit être maintenu sans interruption.

Le médicament est pris avec un grand verre d'eau, à une posologie minimale de 400 mg/jour jusqu'à une dose maximale journalière de 800 mg (prise en deux fois : 2 x 400 mg). Certains patients tolèrent l'imatinib mieux le matin, d'autres mieux le soir. L'heure exacte de la prise ne joue aucun rôle, mais il convient de ne pas en changer constamment. Si un patient oublie de prendre sa dose quotidienne, il ne doit pas doubler sa dose le jour suivant.

6.3. Réponse et efficacité

Dans les tubes à essai, l'imatinib a montré les effets suivants sur les cellules tumorales de GIST:

- Inhibition de la division cellulaire
- Induction de la mort programmée (apoptose) des cellules tumorales

Imatinib : le premier médicament de thérapie ciblée en étude clinique de phase II :

- Diminution des tumeurs > 50 % chez plus de la moitié des patients (50-60 %)
- Stabilisation des tumeurs chez un quart à un tiers des patients
- Inefficacité chez (seulement) un patient sur 6 à un patient sur 10

Les données de la large étude de phase III ont confirmé ces résultats :

- Disparition complète (CR) des tumeurs chez env. 3-6 % des patients
- Diminution de la taille des tumeurs d'au moins 50 % (PR) chez env. 45 % des patients
- Stabilisation des tumeurs (NC/SD) chez 26-30 % des patients
- Échec thérapeutique > 25% (PD) chez env. 9-26 % des patients.

Sur la base des résultats disponibles, l'autorisation de mise sur le marché européen de l'imatinib a eu lieu le 31 mai 2002 pour le traitement des GIST inopérables ou métastasées avec une posologie de 400 mg/jour.

Comme expliqué plus haut, la détermination de la taille de la tumeur par TC pour évaluer la réponse à la thérapie induit souvent en erreur, car un enkystement ou un saignement intratumoral peut ne pas modifier la taille de la tumeur, mais son métabolisme est complètement paralysé. Cependant, si l'examen des deux types de clichés (avant et après le traitement) ne permet pas de déceler une différence de taille, il peut révéler une différence de densité indiquant un changement de la structure tissulaire. C'est pourquoi, outre l'évaluation de la taille de la tumeur par TC, la mesure de la densité (en HU = Hounsfield Units) est très importante (voir chapitre 4.6).

Efficacité de l'imatinib

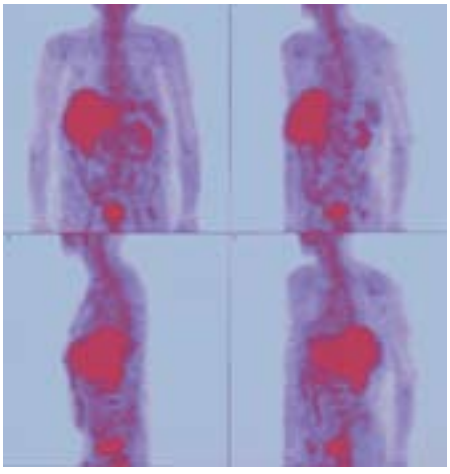
- Peut être efficace chez les patients présentant des mutations du c-kit ou du PDGFR
- Montre une efficacité maximum en cas de GIST avec mutation sur l'exon 11 ou 9 de c-kit
- Peut s'avérer efficace chez les patients sans mutation sur c-kit grâce à son effet inhibiteur de la croissance tumorale, mais pas sur la réduction de la taille des tumeurs
- Entraîne habituellement une réduction optimale de la tumeur après 3-4 mois, parfois après un an seulement.

6.4. Variation de la réponse à l'imatinib

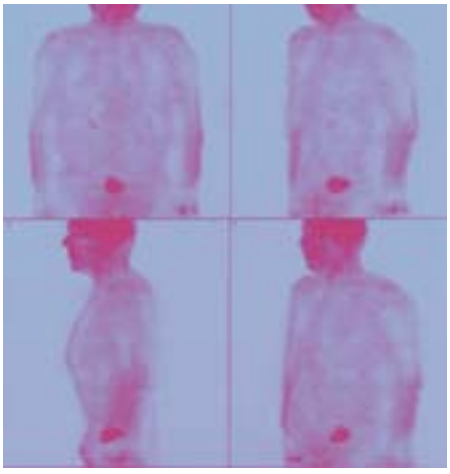
Au cours de l'ASCO 2005, une mise à jour des résultats de l'analyse des mutations a été présentée. Parmi les 332 patients GIST qui ont été traités au cours de l'étude américaine de phase III (400 ou 800 mg d'imatinib par jour), 324 des tumeurs examinées se sont révélées kit+ (positives). Des mutations de c-kit ont été détectées chez 86 % des tumeurs. Comme déjà montré lors des examens préliminaires, cette importante série a confirmé la dépendance de la réponse à l'imatinib envers les différents types de mutations. Ainsi, le taux de réponse au traitement en cas de mutation sur l'exon 11 (la mutation de loin la plus fréquente sur kit) est de 67 %, alors que celui observé chez les patients avec une mutation sur l'exon 9 est de 40 % seulement. Le taux de réponse des tumeurs sans mutation sur kit (type sauvage) est aussi de 40 %. Ces différences hautement significatives se reflètent également dans la durée jusqu'au moment où le traitement devient inefficace : 576 jours pour les mutations sur l'exon 11 pour 306 ou 251 jours pour les mutations sur l'exon 9 ou kit de type sauvage.

6.5. Réponse des GIST kit-négatives

Au cours de la même présentation, 8 tumeurs sur les 332 examinées sont apparues kit-négatives. De manière intéressante, des mutations ont été détectées dans 7 de ces 8 tumeurs GIST : dans la protéine c-kit dans 4 cas et dans PDGFR (platelet derived growth factor receptor alpha, l'un des récepteurs de tyrosine kinase utilisés par c-kit dans 3 cas. La durée de survie sans progression de la maladie n'est pas apparue différente de celle observée avec les GIST kit+ (positives). Ces résultats confirment l'existence d'un petit sous-groupe de GIST kit-négatives détectable par analyse des mutations, ce qui est important car le traitement par imatinib conduit aux mêmes bénéfices thérapeutiques que pour les tumeurs kit+ (positives).



La TEP (Tomographie par Émission de Positrons) est la méthode d'imagerie médicale utilisée pour mesurer l'activité métabolique des tumeurs (« activité vitale » des tumeurs). Plus une tumeur est active, plus elle consomme des nutriments (une forme spéciale de glucose). Cela conduit à la libération de particules riches en énergie (positrons) qui marquent alors le film en noir (à gauche, 4 clichés avant le début du traitement).



Plus l'intensité de la zone noire est forte, plus la tumeur est active. L'imatinib peut en quelques jours (ou semaines) bloquer l'activité de division des cellules et donc la croissance de la tumeur. Ce processus est visible sur les clichés de TEP : l'intensité de la zone noire est moins marquée (4 clichés à droite). Une ombre au niveau de la vessie est également visible chez les sujets sains, car le « colorant » TEP est éliminé dans les urines.

Survie :

Survie des patients avec GIST métastasée avant l'imatinib :	
Au bout de 2 ans :	26%
Survie prouvée des patients avec GIST métastasée sous imatinib :	
Au bout de 2 ans :	72-76%

6.6. Pronostic

Alors que la durée de moyenne de survie d'un patient avec GIST métastasée était de 19 mois avant l'imatinib (voir tableau du chapitre 3.8), il existe aujourd'hui de nombreux patients qui vivent très bien depuis plus de 6 ans sous ce traitement médicamenteux.

Le traitement à l'imatinib

- Est si efficace qu'environ 3 à 4 fois plus de patients sont encore en vie après 2 ans, comparé à l'époque sans imatinib
- Offre env. 3 à 4 fois plus de chances de survie, par rapport aux résultats obtenus avec la chimiothérapie classique
- Montre une efficacité maximale en cas de GIST avec une mutation sur l'exon 11 ou 9 de c-kit. La durée maximum de l'effet positif (= réduction ou stabilisation de la tumeur) d'imatinib est observée chez les patients avec une mutation sur l'exon 11 ou 9.

Important – À propos de tous les cas de succès liés à l'imatinib et les espoirs associés

1. Dans l'état actuel des connaissances, ce médicament ne peut pas guérir les patients avec GIST. Le principal objectif du traitement par imatinib est une réduction de la taille de la tumeur ou un ralentissement de l'évolution de la maladie pendant le plus longtemps possible. Un patient souffrant de GIST a déclaré à ce sujet : « L'imatinib ne peut pas tuer le tigre GIST, mais peut faire en sorte qu'il reste bravement en cage pendant le plus de temps possible ».

2. Certains patients sont connus dans la communauté GIST pour leur état stable sous imatinib depuis plus de 6 ans. Chez d'autres patients, les tumeurs répondent moins bien au traitement ou une progression apparaît au bout de quelque temps, c'est-à-dire, un développement de la maladie. Seulement 10 à 20 % des GIST sont initialement résistantes à l'imatinib. Mais après 2-3 ans, des résistances partielles ou totales peuvent apparaître chez 65 % des patients pour qui le traitement était efficace en premier lieu.

3. Il est important de se rappeler que chaque personne est différente et que toutes les GIST ne sont pas identiques. Les patients répondent donc différemment au traitement en fonction de nombreux facteurs, comme nous l'avons vu plus haut.

6.7. Débats sur le dosage de l'imatinib

Concernant la dose de départ (400 mg ou 800 mg par jour), il existe deux études différentes : une américaine et une européenne. La question est actuellement la suivante : quelle est la durée jusqu'à la reprise de la progression de la maladie (time to progression) en relation avec la posologie d'imatinib et quelles sont les différences constatées dans les durées totales de survie ?

IMPORTANT

Au cas où vous seriez confronté(e) en tant que patient(e) ou parent à une courbe de survie (survival en anglais) dans le cadre d'une publication ou d'un exposé, gardez surtout à l'esprit qu'il s'agit là de valeurs statistiques passées concernant de nombreux patients et NON un pronostic valable pour VOUS. Le fait d'extrapoler un pronostic pour votre cas serait totalement erroné.

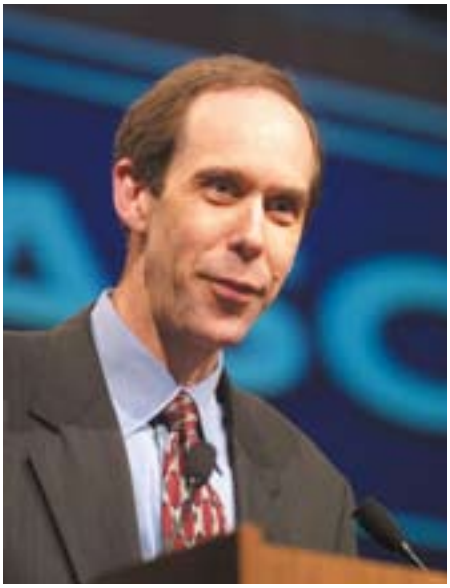
En d'autres termes : comment doser au mieux le médicament ?

1. Doit-on commencer avec 400 mg et augmenter à 800 mg en cas de progression ? ou
2. Doit-on commencer directement par 800 mg afin de retarder la progression le plus longtemps possible ?

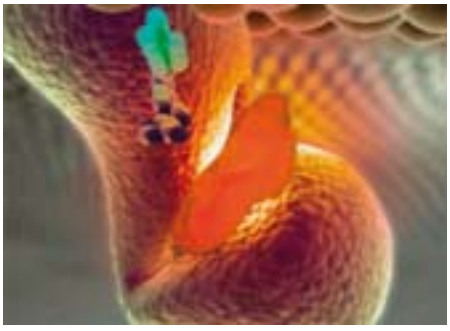
Nouvelle étude ASCO 2007 : comparaison de la posologie à 400 mg vs. 800 mg

Une méta-analyse (synthèse de deux grandes études menées aux États-Unis et en Europe) a comparé la posologie quotidienne de 400 mg d'imatinib avec la posologie quotidienne de 800 mg pour le traitement de GIST inopérables et métastasées. La comparaison des résultats des études EORTC 62005 et SWOG S0033 comprenant un total de 1640 patients a montré qu'aucun des deux dosages ne représentait un atout vis-à-vis de l'autre concernant la durée de survie totale moyenne. Cependant, le dosage de 800 mg montre un avantage significatif quant à la durée moyenne de survie sans progression de la maladie. Les patients ont été observés sur des périodes de 45 mois. Les patients atteints de mutation de l'exon 9 ont développé sous 800 mg d'imatinib par jour une rechute beaucoup plus tardivement que les patients traités à 400 mg. Cependant, il n'a été constaté aucune différence dans la durée globale de survie.

Conclusion : *cette méta-analyse fournit une preuve claire que l'avantage d'une thérapie à dose élevée de 800 mg/jour pour la durée de survie sans évolution dépend du type de mutation. Les patients dont l'exon 9 est atteint en bénéficient le plus. Pour les patients exon-9 connus, la posologie à 800 mg a donc été recommandée au cours de l'ASCO. Cette posologie devra être intégrée dans les Guidelines NCCN et les recommandations européennes.*



Le « père spirituel » de l'imatinib : le Dr. Brian DrukerDirecteur du Leukemia Center à l'Oregon Health Sciences University (OHSU)



Simulation informatique : action de l'imatinib par le blocage de la poche de liaison

6.8. Effets secondaires sous imatinib

Les effets secondaires observés le plus fréquemment sous imatinib figurent ci-dessous. Les effets secondaires sont définis par la législation sur les médicaments (Arzneimittelgesetz : AMG) comme étant des « effets indésirables apparaissant lors de l'utilisation conforme de médicaments ». Cela signifie que lorsqu'un médicament est pris conformément aux recommandations du fabricant (voir la notice d'utilisation fournie dans l'emballage du médicament), des symptômes indésirables peuvent survenir. À noter : il n'existe aucun médicament sans effet secondaire.

Au cours des études cliniques, des effets secondaires peu nombreux ou bien tolérés ont été observés chez de nombreux patients sous imatinib. Ces résultats sont documentés : l'impact des effets secondaires s'est révélé faible chez la plupart des patients (92 %) et la majorité d'entre eux a pu continuer le traitement. Les effets secondaires (la plupart du temps de faible sévérité : degré 1-2 selon la NCIC) les plus fréquents ont été :
Des oedèmes (rétention d'eau), des nausées, des crampes musculaires, des diarrhées, des éruptions cutanées, de la fatigue, des saignements, de l'anémie, une perte de poids et une sensibilité au soleil.

De plus, une modification des valeurs hépatiques et des saignements intestinaux ont été notés chez quelques patients.
Le médecin traitant doit contrôler régulièrement les valeurs sanguines afin d'évaluer l'état du patient.

Les effets secondaires les plus importants figurent ci-dessous. Ils ont été collectés tout au long de la période d'utilisation de l'imatinib qui est à présent de 6 ans. En raison de la « jeunesse » du médicament, il n'existe pas encore d'étude à long terme.

Cependant, il est très souvent rapporté que la plupart des effets secondaires diminuent ou disparaissent après plusieurs semaines ou mois de traitement.

Détails des effets secondaires du traitement à l'imatinib

Œdème = rétention d'eau

Les oedèmes peuvent apparaître dans différentes parties du corps et donc conduire à des symptômes divers, comme

- un gonflement sous les yeux
- un gonflement de la partie inférieure des jambes
- une augmentation du volume corporel
- une insuffisance respiratoire
- une prise de poids

Nausées

Des nausées surviennent souvent rapidement après la prise d'imatinib. Elles peuvent persister et s'accompagner de vomissements et d'une perte d'appétit. Crampes ou tremblements musculaires. Ces symptômes apparaissent souvent la nuit, par crises.

Diarrhées

Les diarrhées apparaissent par crises. Attention ! En cas de diarrhées persistantes, l'imatinib risque d'être éliminé plus rapidement. Consultez votre médecin dans ce cas.

Éruptions cutanées; démangeaisons

Les éruptions cutanées peuvent apparaître sur certaines zones du corps et disparaissent très souvent avec le temps. Elles sont inconfortables pour le patient, car elles s'accompagnent fréquemment de fortes démangeaisons.

Fatigue

Une fatigue apparaît souvent chez les patients 1-2 heures après la prise d'imatinib. Cette fatigue peut également être causée par d'autres facteurs tels que :

- l'anémie (carence en globules rouges).
- l'hypoglycémie (chez les patients manquant d'appétit et mangeant trop peu).
- la dépression et la tristesse induites par la maladie.
- les troubles du sommeil.

Saignements

Les saignements sont difficiles à identifier et à interpréter pour les patients. Ils peuvent néanmoins être décelés à partir des signes suivants :

- des selles noires
- un gonflement du ventre
- des douleurs aiguës ou similaires à des crampes survenant par vagues
- une pâleur du visage particulièrement prononcée
- des douleurs ou une sensibilité à la pression au niveau du ventre
- un arrêt de l'activité intestinale
- des nausées, des vomissements

Important! En cas de la moindre suspicion de saignements, consultez immédiatement votre médecin. Le temps joue dans ce cas un rôle primordial.

L'anémie (carence en globules rouges)

Une anémie est reconnaissable à une pâleur de la peau et des muqueuses ; une fatigue et un état de faiblesse générale ; des difficultés de concentration ; une diminution des performances ; des céphalées ; des nausées ; une hypotension ; des palpitations ; des étourdissements ; ou une insuffisance respiratoire. Elle peut également être le signe de saignements internes. Elle ne peut être diagnostiquée que par des analyses de laboratoire.

Perte de poids

Une perte de poids apparaît souvent après une opération lourde (comme une intervention au niveau des intestins ou de l'estomac) en raison de l'affaiblissement du corps, de la perte d'appétit ou d'une intolérance envers les aliments. Cette perte de masse corporelle peut être accompagnée d'un affaiblissement général et d'une carence en vitamines et en sels minéraux.

Sensibilité au soleil

Une sensibilité augmentée aux rayons solaires a été observée chez de nombreux patients sous imatinib. Dans ce cas, vous devez vous protéger dès le début avec des vêtements adéquats ou des crèmes solaires avec un indice de protection élevé.

CONSEIL

Gestion des effets secondaires :
De nombreux effets secondaires peuvent être combattus ou soulagés grâce des méthodes médicales traditionnelles ou alternatives. Ces moyens sortiraient largement du cadre de ce guide s'ils devaient être tous exposés ici. Par conséquent, de nombreuses organisations de patients atteints de GIST ont développé et mettent régulièrement à jour des aides et des documents de synthèse sur ces méthodes, en collaboration avec des médecins et des pharmaciens ayant une expérience des GIST. Prenez contact avec votre organisation de patients ou votre médecin traitant et demandez-lui de l'aide concernant la gestion des effets secondaires.

6.9. Ne pas interrompre imatinib !

Tous les experts GIST sont unanimes : le traitement par imatinib ne doit en aucun cas être interrompu aussi longtemps que le patient le tolère et bénéficie de ses effets.

1. Continuer le traitement en cas de réponse positive

Comme l'a montré l'étude française BFR14, il ne faut pas interrompre le traitement par imatinib en cas de réponse positive. Cette étude s'est penchée sur l'hypothèse selon laquelle un arrêt momentané du médicament pourrait éviter le développement de résistances. Un total de 48 patients, dont la GIST était bien contrôlée par un traitement de 400 mg d'imatinib par jour pendant 12 mois, (rémission complète/partielle ou au moins stabilisation de la maladie) a été randomisé (répartition au hasard) en deux groupes : chez 25 patients, imatinib a été interrompu jusqu'au retour de la progression de la maladie, alors que chez les 23 autres, le traitement a été continué. Après six mois seulement, un retour de la tumeur a été observé chez la moitié des patients dont le traitement avait été interrompu. Dans le groupe traité de manière continuelle, aucune progression n'a été notée. Compte de ces résultats, l'étude a été arrêtée et l'imatinib a été de nouveau administré à tous les patients qui n'en prenaient plus.

Conclusion 1 : *l'interruption du traitement par imatinib après une année de thérapie présente un risque très élevé de rechute, et ceci, indépendamment du type de réponse. Par conséquent, une interruption du traitement n'est pas recommandée.*

Conclusion 2 : *même si beaucoup plus de patients GIST ont subi une rechute dans le groupe d'essai que les patients n'ayant pas interrompu leur traitement jusqu'à la progression de*

la maladie, l'interruption de la thérapie n'a eu aucune incidence néfaste sur la survie totale. L'interruption de la thérapie pourrait donc représenter une solution pour les patients GIST qui ne supportent pas l'imatinib, puisque les tumeurs apparues lors d'une récidive au cours de l'étude ont pu être rapidement contrôlées dans 86 % des cas.

2. Ne pas interrompre le traitement en cas de résistance (progression)

Parfois, la GIST réapparaît après une réponse initiale positive au traitement par imatinib : elle semble être devenue résistante contre le principe actif. Une étude a démontré que, dans ces cas également, le médicament ne devait en aucun cas être interrompu. Chez 11 patients, le développement de la progression a été suivi par TEP. Chez 9 patients, une reprise soudaine de l'activité métabolique (flare-up) (non observée avant la fin du traitement en dépit de la progression de la maladie) dans de nombreuses parties (ou parfois l'ensemble) de la tumeur et des métastases a été notée après l'arrêt d'imatinib. Certaines GIST en progression sous imatinib semblent contenir encore de nombreuses cellules tumorales continuant de répondre au médicament. Il apparaît donc que cette proportion de tumeurs peut être contrôlée par la continuation du traitement.

3. Une étude de l'ASCO 2007 le confirme : ne pas interrompre imatinib !

Une interruption du traitement au bout de trois ans ?

Conclusion : *une interruption de la thérapie par imatinib représente un risque de rechute extrêmement élevé, même pour les patients ayant reçu un traitement durant trois ans. En dehors du cadre des études cliniques, une interruption du traitement n'est donc pas recommandée après une durée de 3 ans.*

4. Ne pas interrompre le traitement trop longtemps en cas d'opération/résection

Chez certains patients sous imatinib, le médicament a été interrompu pendant l'opération, parfois jusqu'à 4 semaines. Les experts GIST recommandent à ces patients d'interrompre la prise de la préparation peu avant l'intervention et de reprendre le traitement 3 – 5 jours après.

5. Ne pas interrompre systématiquement le traitement en cas de valeurs hépatiques élevées

Comme la plupart des médicaments, le principe actif de l'imatinib est transformé par les enzymes du foie pour être assimilé par l'organisme. Il est donc important de surveiller régulièrement le foie. Grâce à la recommandation d'intrégration des valeurs hépatiques dans les analyses sanguines, l'oncologue peut s'assurer que le médicament n'affecte pas le foie. Une très faible proportion de patients présente une modification des valeurs hépatiques. Il s'agit d'augmentation ou de diminution d'enzymes du foie comme la GPT, la GOT, la bilirubine ou l'albumine. Heureusement, ce phénomène est rare.

Important : une modification des valeurs hépatiques n'implique pas obligatoirement une interruption de l'imatinib. L'expérience acquise jusqu'à présent révèle de très rares cas nécessitant une diminution de la dose, voire l'arrêt complet de l'imatinib. Si vous êtes sujet à une évolution des valeurs hépatiques, votre oncologue pourra traiter au mieux cette situation.

N'INTERROMPRE COMPLÈTEMENT IMATINIB QUE DANS LES CAS SUIVANTS :

- Effets secondaires extrêmes, intolérables et non traitables (exceptions)
- De manière ponctuelle – lors d'opérations/résections
- Études cliniques sur de nouvelles substances, par ex. en cas de progression de la maladie
- Cas particuliers lorsque la situation du patient le nécessite absolument

IMPORTANT : seulement après entretien avec votre médecin ! Prenez un deuxième avis médical en cas de doute.

6.10. Interactions médicamenteuses

Des substances comme l'imatinib et le sunitinib sont métabolisées dans le foie par des enzymes spécifiques (isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450). Elles inhibent aussi d'autres groupes d'enzymes. Cela signifie que des interactions sont possibles avec d'autres familles de substances ou de principes actifs. Ces interactions peuvent aussi bien diminuer ou amplifier les effets des médicaments anti-GIST que ceux des traitements d'accompagnement.

Si vous prenez déjà des médicaments pour une autre maladie, il convient d'étudier, au moment de commencer un nouveau traitement par imatinib ou sunitinib, dans quelle mesure ces nouvelles substances sont tolérées ou quels sont les médicaments de l'ancien traitement devant être remplacés.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'imatinib :

Les substances inhibant l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, fluconazole, érythromycine,

clarithromycine, cimétidine, ciclosporine, vérapamil, diltiazem, oméprazole – dans une moindre mesure – ainsi que le pamplemousse, la carambole et leurs jus) pourraient diminuer le métabolisme de l'imatinib et donc augmenter les concentrations plasmatiques de l'imatinib.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de l'imatinib :

Les substances agissant comme inducteurs de l'activité du CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme de l'imatinib et diminuer ses concentrations plasmatiques. Les traitements concomitants induisant le CYP3A4 (par exemple : la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la progestérone et les préparations à base de millepertuis) pourraient donc réduire significativement la concentration d'imatinib.

Cela pourrait augmenter potentiellement le risque d'échec thérapeutique. L'utilisation concomitante d'imatinib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 devra être évitée.

Si l'association d'inducteurs du CYP3A4 et d'imatinib ou de sunitinib est inévitable, il est envisageable d'augmenter la dose du médicament anti-GIST après discussion avec votre médecin traitant et dans le cadre d'une surveillance étroite de la tolérance au traitement.

Substances actives dont la concentration plasmatique peut être modifiée par l'imatinib :

L'imatinib inhibe lui-même la concentration plasmatique de certains médicaments comme les dérivés de la coumarine, les bloqueurs du canal calcium (dihydropyridine), le paracétamol, les statines, la ciclosporine, le pimozide, la carbamazépine, la digitoxine, les triazolo-benzodiazépines, la warfarine, etc.

- La warfarine étant métabolisée par le CYP3A4, les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire. L'administration de warfarine est donc valable uniquement dans des cas très précis et dans le cadre d'une surveillance très étroite.
- In vitro (en éprouvette), l'imatinib inhibe l'O-glycuroconjugaison du paracétamol. La prudence est donc requise lors de l'utilisation concomitante de l'imatinib et du paracétamol, en particulier, avec de fortes doses de paracétamol

IMPORTANT

Lors de la prise de nouveaux médicaments (traitement d'accompagnement, comédicamentation, traitement contre les effets secondaires, traitement d'autres maladies, médicamentation d'urgence, etc.), discutez avec votre médecin de la mesure dans laquelle ils peuvent être pris simultanément à l'imatinib ou au sunitinib. Il en va de même pour les autres traitements prescrits par des médecins d'autres spécialités médicales, comme les dentistes. Si vous envisagez la prise de médicaments (analgésiques, narcotiques, etc.), informez le médecin concerné que :

- vous êtes atteint de GIST
- vous prenez de l'imatinib ou du sunitinib
- il existe des risques d'interactions médicamenteuses

CONSEIL

Gestion des interactions médicamenteuses :
les organisations de patients GIST tiennent certainement à votre disposition des documents de synthèse à ce sujet auxquels vous pourrez vous référer.

6.11. Progression sous imatinib

Vous trouverez des informations à ce sujet dans le chapitre 7

EXEMPLE

Un « passeport du patient GIST » peut aussi s'avérer une bonne aide dans la gestion des interactions médicamenteuses. Les membres de l'association Das Lebenshaus peuvent par exemple se le procurer. Il leur suffit de le remplir et de l'emporter partout où ils se rendent. On y trouve une liste récapitulative des substances pouvant interagir avec l'imatinib et/ou le sunitinib. En cas de besoin, le patient peut montrer son passeport au médecin traitant.

6.12. Procréation et grossesse

Procréation : il existe désormais dans le monde entier plusieurs dizaines « d'enfants Glivec® » en bonne santé ayant été conçus par des hommes sous traitement. Aucun cas de naissance avec la maladie n'a été signalé dans les forums spécialisés.

En règle générale, il est probable que si le traitement a un effet négatif sur les spermatozoïdes, il n'agit pas sur la fertilité : la fécondation se produit le plus souvent uniquement avec les spermatozoïdes de qualité normale.

Les expérimentations animales ont montré que l'imatinib n'a pas d'effets clastogènes, mutagènes, génotoxiques et que la mobilité des spermatozoïdes est normale chez les sujets sous traitement. On ne connaît pas non plus d'effets mutagènes de l'imatinib sur les cellules souches.

Une option consisterait (théoriquement) à interrompre le traitement par imatinib pour procréer. L'imatinib a une demi-vie de 18 heures. En d'autres mots, la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié au bout de 18 heures, ce qui justifie la prise quotidienne. Environ 81 % de la dose absorbée est éliminée au bout de 7 jours, ce qui veut dire que l'on en retrouve encore 19 % en cours de dégradation dans l'organisme. On pourrait ainsi supposer que les produits de la dégradation du médicament ont quitté l'organisme au plus tard deux semaines après la dernière prise et que l'on soit exempt d'imatinib.

Grossesse : il en va autrement pour les femmes, chez lesquelles l'inhibition de c-kit exerce une influence néfaste sur la division des cellules (souches) du fœtus. Les grossesses sont donc absolument déconseillées sous traitement par imatinib, entendu que de sévères dommages sont à craindre pour l'enfant.

6.13. Surveillance – contrôle de l'évolution

Le suivi des patients souffrant de GIST et de ceux sous thérapie médicamenteuse est absolument indispensable. Vous trouverez des informations détaillées à ce sujet au chapitre 11.

IMPORTANT

Il ne s'agit en aucun cas d'une recommandation médicale, d'une recommandation des auteurs ou de taux représentatifs, mais seulement d'un élément de décision personnelle en vue de la réduction des risques.

IMPORTANT

Les conséquences d'un arrêt de l'imatinib sont documentées (notamment par plusieurs études cliniques) et le couple en désir d'enfant doit prendre une décision personnelle concernant les risques à prendre.

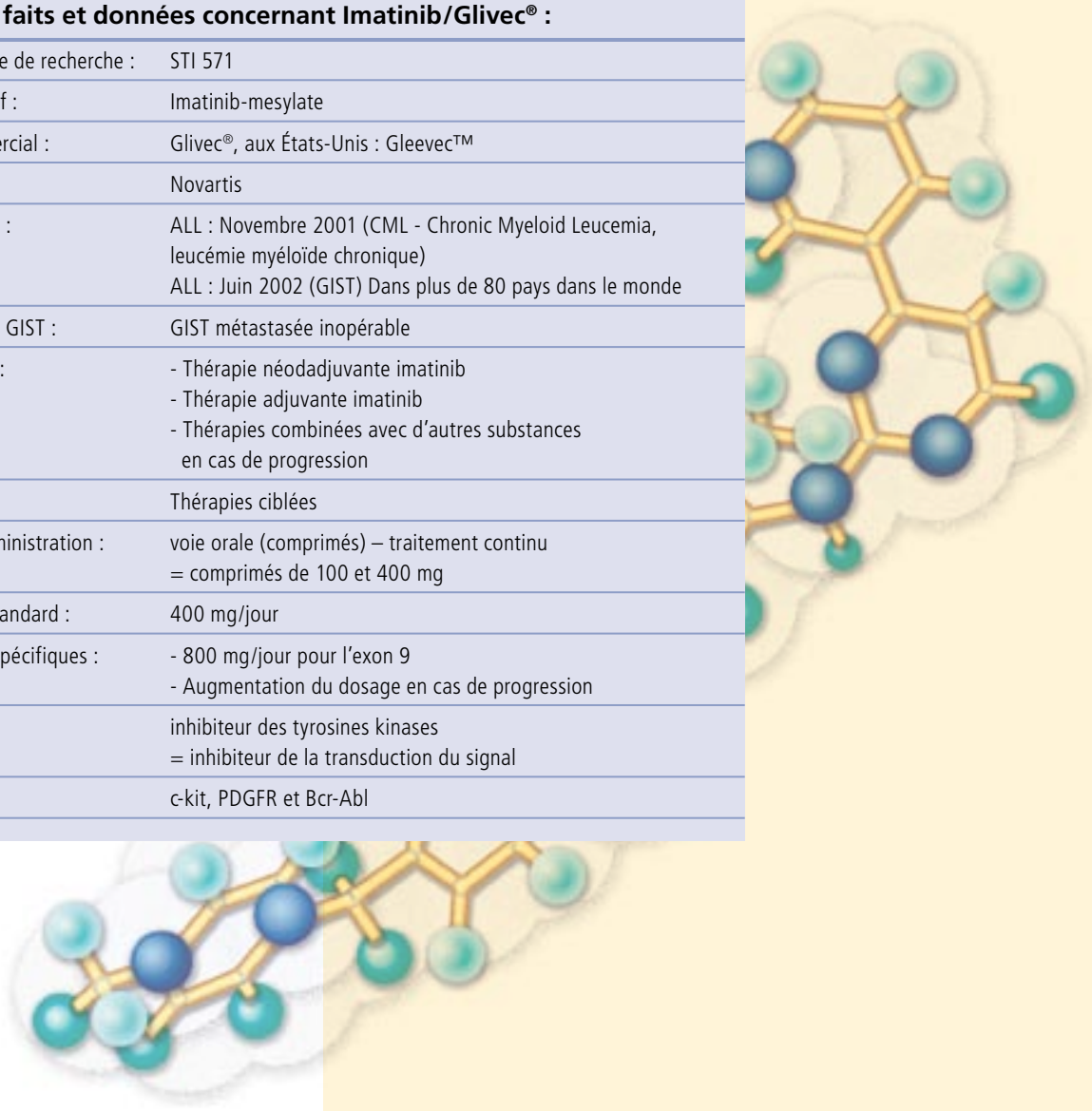
IMPORTANT

Le sujet de la planification familiale exige de peser ses décisions en toute responsabilité, décision dans laquelle le pronostic du patient joue notamment un rôle important.

INFORMATION

Chiffres, faits et données concernant Imatinib/Glivec® :

Nom de code de recherche :	STI 571
Principe actif :	Imatinib-mesylate
Nom commercial :	Glivec®, aux États-Unis : Gleevec™
Fabricant :	Novartis
Autorisation :	ALL : Novembre 2001 (CML - Chronic Myeloid Leucemia, leucémie myéloïde chronique) ALL : Juin 2002 (GIST) Dans plus de 80 pays dans le monde
Autorisation GIST :	GIST métastasée inopérable
Avenir GIST :	- Thérapie néodadjuvante imatinib - Thérapie adjuvante imatinib - Thérapies combinées avec d'autres substances en cas de progression
Classe :	Thérapies ciblées
Forme d'administration :	voie orale (comprimés) – traitement continu = comprimés de 100 et 400 mg
Posologie standard :	400 mg/jour
Posologies spécifiques :	- 800 mg/jour pour l'exon 9 - Augmentation du dosage en cas de progression
Type :	inhibiteur des tyrosines kinases = inhibiteur de la transduction du signal
Inhibition :	c-kit, PDGFR et Bcr-Abl



7.1. Vérification d'une progression

Comme nous l'avons déjà dit, l'imatinib a permis d'obtenir jusqu'à aujourd'hui de très bons résultats dans le traitement de GIST inopérables et métastasées. Certains patients bénéficient d'un traitement sous imatinib depuis plus de six ans. Chez d'autres patients, les tumeurs répondent moins bien au traitement ou une progression (récidive) apparaît au bout de quelque temps.

- Seulement 10 à 20 % des GIST sont initialement résistantes à l'imatinib.
- Après 2-3 ans, des résistances partielles ou totales peuvent apparaître chez 65 % des patients chez qui le traitement était efficace au début.

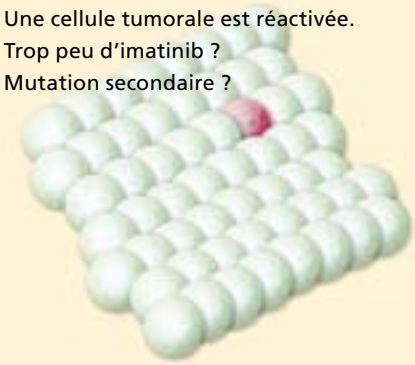
La première mesure à prendre en cas de suspicion d'une progression de la maladie sous imatinib est l'examen précis de la situation (vérification) :

S'agit-il véritablement d'une progression ?

Croissance des tissus tumoraux :
Une association active de nombreuses cellules GIST…

Thérapie ciblée :
Toutes les cellules tumorales sont contrôlées par la thérapie par imatinib.

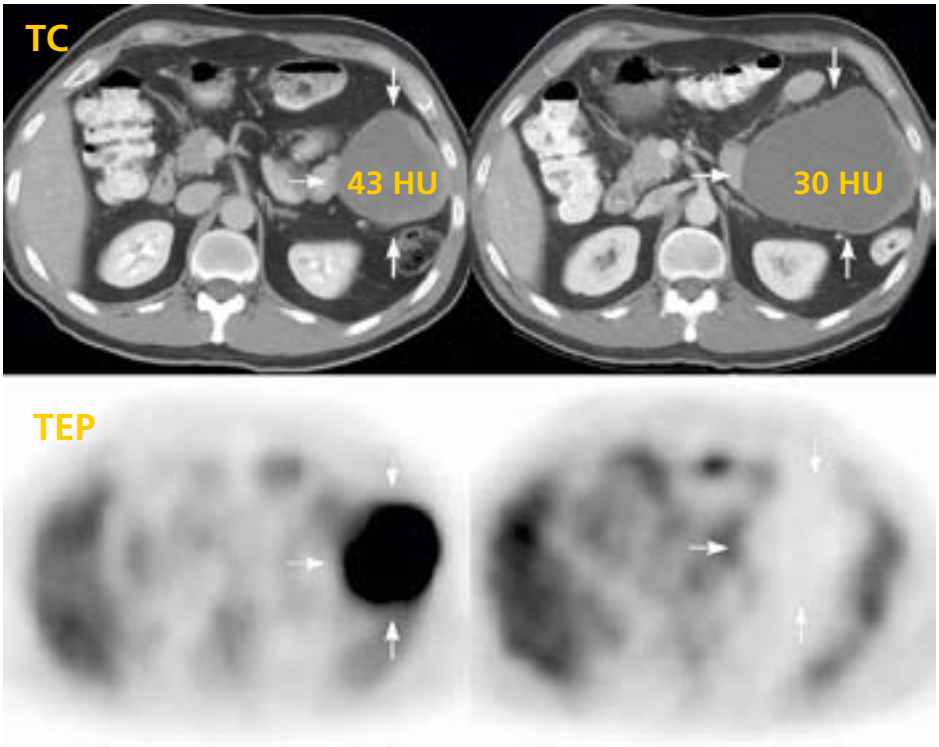
Résistance à l'imatinib :
Une cellule tumorale est réactivée.
Trop peu d'imatinib ?
Mutation secondaire ?



Progression locale (focale) :
La tumeur se développe à un seul endroit…

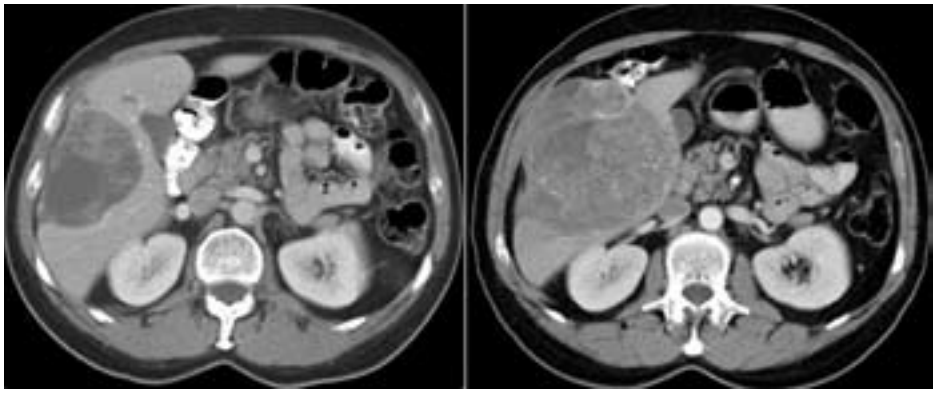
Progression locale (focale) :
Option thérapeutique ?
Augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg/jour + mesure ablative locale comme la résection, l'ARF, la LITT

Progression systémique (multifocale) :
Option thérapeutique ?
Augmentation de la dose d'imatinib à 800 mg/jour,
changement à la thérapie par imatinib,
études cliniques



Avant la thérapie par imatinib

Phénomène de pseudoprogression après deux mois sous imatinib :
Réponse thérapeutique claire – aucune progression !



Résistance à l'imatinib :
Maladie en progression

Comment procéder à la vérification d'une progression et quelles sont les questions à se poser ?

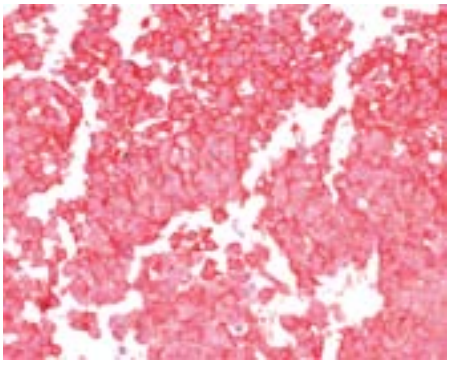
1. Une progression est-elle confirmée dans le véritable sens du terme ?

EXEMPLE

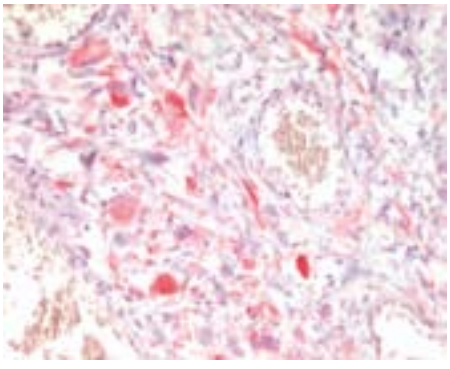
Une grande tumeur sous imatinib semble avoir grossi à l'examen par TC. Si l'on compare les deux images médicales prises à deux moments différents sans savoir à quoi s'attendre ni mesurer la densité de la tumeur, on constate simplement que les tissus sont simplement plus sombres et on pourrait supposer qu'il s'agisse d'une progression de la maladie. Il s'agit en vérité d'un enkystement classique du tissu tumoral sous imatinib, qui peut s'accompagner d'une augmentation de taille, parallèlement à une forte diminution de la densité.

Ce phénomène de « pseudoprogression » a souvent fait l'objet de mauvaises interprétations lors des premières années du traitement par imatinib. Mais la connaissance des critères développés par Choi et Antoch se développant parmi les radiologues et les oncologues (voir point 4.6), ces erreurs de diagnostic sont heureusement devenues plus rares. Parallèlement à la TC, l'imagerie médicale FDG-PET confirme ici l'absence de progression. Ce contrôle par TEP n'est généralement pas nécessaire si l'on compare la densité des tumeurs (mesurée en HU = Hounsfield-Units) sur les images obtenues par TC.

Cet exemple montre clairement l'importance du travail interdisciplinaire entre les différents experts oeuvrant dans leurs spécialités. Par exemple, un radiologue inexpérimenté en GIST pourrait diagnostiquer une progression de la maladie.
Et si un oncologue également novice en matière de GIST se contentait de lire le compte-rendu du radiologue sans se donner la peine de regarder les images médicales ni de tenir compte de la densité de la tumeur, un diagnostic de progression serait posé trop rapidement, avec toutes les conséquences néfastes sur la poursuite du traitement du patient !



Diagnostic 1 : mélanome malin



Diagnostic 2 : Sarcome pléomorphe

2. Le diagnostic histologique confirme-t-il vraiment une GIST ?

EXEMPLE

Si l'on compare les deux images de gauche présentant des vues microscopiques de tissus tumoraux, on s'aperçoit que toutes les cellules sont de types fusiformes. Les experts reconnaîtront que les deux tumeurs sont de type CD117 positif. Pourtant, ces éléments microscopiques ne sont pas des GIST ! L'image 1 représente un mélanome malin tandis que l'image 2 présente un sarcome pléomorphe. Puisque l'imatinib est sans effet sur ces deux maladies, il est clair que celles-ci évolueront chez ces patients sous traitement atteints de « pseudo-GIST ».

Du fait de l'actualité et de l'importance croissante des GIST, un nombre plus important de GIST ont dernièrement été diagnostiqués de manière erronée, par confusion avec des mélanomes, des sarcomes ou des tumeurs desmoïdes. Il est une fois de plus nécessaire de pointer ici l'importance de l'interaction entre les spécialités médicales. Ce n'est que lorsque le pathologiste GIST expérimenté pose clairement un diagnostic de GIST que les spécialistes intervenant en aval, comme les oncologues ou les chirurgiens, peuvent mettre en œuvre une thérapie appropriée.

3. Existe-t-il un danger pour le patient qui nécessite une intervention immédiate ?

Le patient présente-t-il réellement des symptômes ou des douleurs ? La panique et les actions précipitées sont les plus grands problèmes posés par un diagnostic de progression. On procède à des opérations d'urgence ou on arrête l'imatinib en préparation d'une nouvelle thérapie éventuelle ou une étude qui pourrait débuter. Il est important, du point de vue du médecin traitant, de préparer une constellation clinique propre et d'étudier les options thérapeutiques potentielles, également en collaboration interdisciplinaire et inter-hospitalière.

7.2. Algorithme de traitement en cas de progression

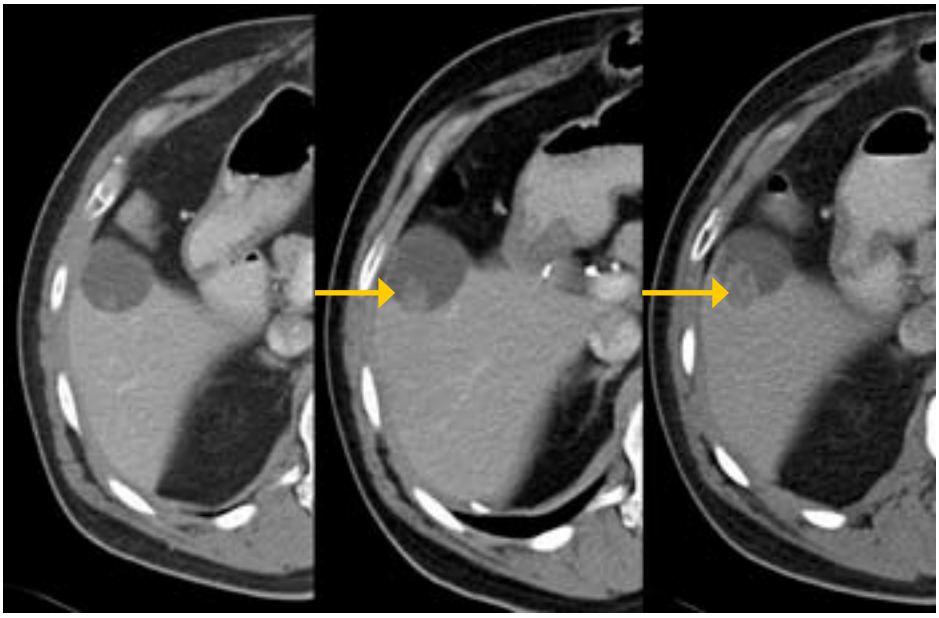
Si le diagnostic de progression est confirmé radiologiquement, histologiquement et cliniquement, il convient de distinguer deux formes de progression comportant chacune des étapes de traitements ultérieurs.

A. Progression locale = progression de la maladie en certains endroits

Dans ce cas, on effectue une augmentation de la posologie de la thérapie systémique par imatinib et on envisage une thérapie locale comme la résection, l'ARF (ablation par radiofréquence), la LITT (thermothérapie au laser) ou autre.

Tenir compte de l'ordre dans la séquence : augmentation de la dose + thérapie locale. Même si cette séquence est généralement présentée en pratique dans le sens inverse.

Il n'existe actuellement au niveau international aucune donnée permettant de montrer un bénéfice à long terme des seules thérapies locales sur la durée de survie à ce stade de la maladie. La réaction consistant à répondre localement à un problème local et d'attendre que le problème se résout est compréhensible, mais elle n'est cependant pas confirmée par les faits.



Progression focale :
lésion dans une lésion

EXEMPLE

Lésion dans une lésion : on constate en haut une progression locale sous traitement par imatinib. Celle-ci est constituée par une métastase solide enkystée lors d'un stade de transformation précédent qui est devenue ensuite une lésion secondaire résistante.

Cela signifie qu'une cellule est devenue résistante sous traitement par imatinib. Dans ce cas, il s'agit principalement de mutations secondaires. La première lésion (mutation primaire) subsiste alors qu'une deuxième lésion (mutation secondaire) vient s'ajouter. Ces cellules secondaires devenues résistantes se divisent et développent une deuxième tumeur. Nous sommes toujours en présence de tissu tumoral sensible à l'imatinib dans la lésion primaire, par exemple ceux nés d'une mutation de l'exon 11. Cependant, ces cellules ont développé, en plus de leur mutation primaire, une mutation secondaire, par exemple de l'exon 17. Ce nouveau foyer est résistant à l'imatinib, donc insensible. Il est possible de supprimer cette lésion focale à l'aide de mesures locales ou par AFR, mais le problème reste entier : chez les patients traités localement pour une progression focale, la durée s'étendant jusqu'à la prochaine progression est d'environ 5-8 mois. En d'autres termes, si l'on traite une progression focale uniquement de manière locale, il faut s'attendre, statistiquement parlant, à voir apparaître une nouvelle progression au cours des six prochains mois. L'ablation d'un de ces foyers ne garantit pas une amélioration du pronostic. C'est la raison pour laquelle on entreprend une augmentation de la posologie de la thérapie systémique en association avec une thérapie locale.

Les patients GIST des deux grandes études comparatives (voir chapitre 6.7) et qui connaissaient une progression sous imatinib à 400 mg/jour, se sont vus administrer une double dose de 800 mg/jour. Chez environ un tiers des patients (29-39 %), il a été observé une réponse de la tumeur, le plus souvent avec une stabilisation. Jusqu'à 20 % des patients qui connaissaient une progression à 400 mg/jour ont bénéficié pendant plus de deux ans d'une augmentation du dosage.

B. Progression systémique = progression générale de la maladie

Une progression systémique signifie simplement qu'il existe un grand nombre de progressions focales (multifocales). En d'autres termes, une progression simultanée de la maladie en certains endroits. Le mécanisme sous-jacent de biologie cellulaire en œuvre, comme on le suppose actuellement, est le même que pour les progressions locales (focales). Dans ce cas, l'algorithme de traitement actuel préconise en premier lieu une augmentation de la posologie de la thérapie par imatinib à 800 mg/jour. Autres options en cas de progression systémique :

- Passage à une thérapie par sunitinib (Sutent®) (chapitre 8).
- Intégration du patient dans une étude clinique utilisant de nouvelles substances ou de nouveaux concepts thérapeutiques.

7.3. Les mécanismes de résistance en cas de progression

On connaît désormais certains mécanismes de résistance à l'imatinib lors des progressions. Les deux principaux sont les suivants :

A. La « fausse résistance » pharmacocinétique

B. La résistance génétique (mutations secondaires).

A. La « fausse résistance » pharmacocinétique

Après plusieurs années d'expérience en matière de traitement par imatinib, on a constaté que les effets secondaires de la thérapie s'atténuent avec le temps. L'intensité du traitement se réduit, le corps s'habitue au médicament. Ceci peut réjouir les patients, mais ils se posent aussi des questions sur les effets du traitement : diminuent-ils avec le temps ? Cela semble en effet être parfois le cas.

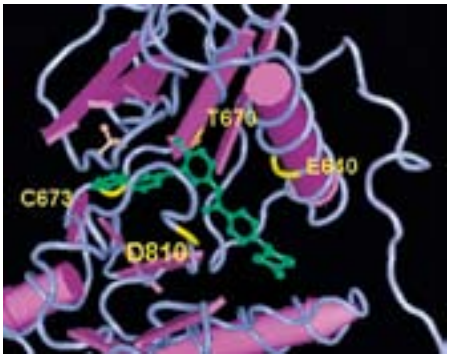
Il a pu être démontré dans des études que la clairance de l'imatinib, en d'autres mots, « l'élimination du médicament dans la circulation sanguine », augmente avec le temps. En termes plus simples, la prise continue d'imatinib à 400 mg/jour signifie que les patients ont une plus grande concentration de principes actifs dans le sang au jour 7 qu'au jour 365. Le maintien de la posologie entraîne une diminution continue de la concentration sanguine du médicament. Ce qui explique

- pourquoi les effets secondaires s'atténuent avec le temps ;
- qu'il y a peut-être trop peu de principes actifs dans le sang pour atteindre l'efficacité souhaitée ;
- pourquoi une partie des patients sont sujets à une progression avec le temps ou peuvent inverser l'évolution de la réponse thérapeutique avec une augmentation de la posologie.

Si le patient ne dispose plus d'une quantité suffisante de substances actives dans le sang, la tumeur se développera de nouveau. Non pas parce que les cellules tumorales sont devenues résistantes à l'imatinib, mais simplement parce que l'organisme ne dispose plus de suffisamment de principes actifs pour bloquer les récepteurs de toutes les cellules tumorales. Il ne s'agit donc pas d'une véritable résistance, mais plutôt d'une fausse résistance pharmacocinétique : une diminution de la substance active par une clairance renforcée, et donc une baisse de l'efficacité de la thérapie par manque de médicament.

Une solution simple : augmentation de la dose jusqu'à 800 mg/jour

On suppose ici que cela représente une partie des résultats de l'augmentation de la posologie. L'autre partie est constituée par les patients atteints de mutations de l'exon 9 qui nécessitent, pour des raisons inconnues, une dose initiale plus élevée de 800 mg/jour et donc une concentration sanguine plus importante. Ces patients exon 9 sont traités au début avec une dose trop faible et bénéficient désormais de la bonne posologie après augmentation de celle-ci. En raison du manque de données, il n'existe pas de recommandation systématique et chronologique d'augmentation de dose, et donc de périodes définies à partir du début du traitement pour augmenter automatiquement le dosage. De même, la mesure de la concentration sanguine n'est pas un examen standard que l'on peut effectuer de manière fiable et routinière.



Adresses possibles des mutations secondaires des récepteurs c-kit

IMPORTANT

On vous a prescrit une augmentation de posologie à 800 mg/jour. Vous aviez déjà des effets secondaires importants avec 400 mg d'imatinib par jour ? Parlez-en avec votre médecin : il peut être tout à fait possible et judicieux de ne pas augmenter la dose immédiatement à 800 mg/jour, mais de procéder par augmentation progressive par tranches de 100 mg.

B. La résistance génétique

L'une des raisons pour lesquelles l'imatinib ne permet plus d'obtenir un effet suffisant à un moment donné, provoquant ainsi une progression de la maladie, est l'apparition de nouvelles mutations dites « secondaires ». Ces mutations secondaires peuvent produire une « résistance génétique » en cours de traitement. On connaît désormais deux grands mécanismes de résistance :

37 % « Target resistance » (résistance de la cible) par des nouvelles mutations (25 %) ou des amplifications (12 %)

La serrure de notre exemple, que les scientifiques appellent la « poche de liaison c-kit » (binding-pocket), ne s'adapte plus soudainement à la molécule d'imatinib. Il faudrait donc modifier la molécule du principe actif pour l'ajuster à la nouvelle poche de liaison c-kit. Malheureusement, on sait désormais qu'il existe plusieurs mutations secondaires et donc, différents types de poches de liaison c-kit modifiées. On peut donc difficilement concevoir un principe actif pouvant s'adapter à tous les nouveaux types différents de poches de liaison.

13 % « Target modulation » (modulation de la cible) avec activation d'autres kinases

En d'autres termes, malgré le blocage de kit/PDGFR par le médicament, les cellules tumorales continuent de croître, ayant vraisemblablement trouvé le moyen de « contourner » le blocage.

Découvertes importantes à ce jour :

De plus en plus de données indiquent que s'il survient une progression avec un inhibiteur de c-kit comme l'imatinib, l'activation ultérieure de c-kit constitue un facteur très important de la maladie. Cela signifie que si l'on ne cible plus c-kit dans la thérapie GIST, cela provoque dans la plupart des cas une progression très rapide de la maladie. Dans l'approche thérapeutique mise en place en cas de progression, il convient donc de continuer de bloquer suffisamment les récepteurs c-kit et d'administrer d'autres substances visant les autres cibles. Par ailleurs, il convient de noter que les mutations secondaires ne se produisent pas uniquement comme de simples mutations. Cela signifie que les tumeurs à un stade avancé de la maladie peuvent former des mutations secondaires totalement différentes.

Jusqu'à aujourd'hui, le nombre de mutations secondaires pouvant survenir n'a pas été précisé car il est très difficile de représenter méthodiquement les mutations avec une concentration très faible.

Efficacité in vitro du sunitinib/imatinib en cas de mutations c-kit

Mutations	Exon(s)	Localisation de la mutation secondaire	ca. IC_{50} (nM)* Sunitinib	Imatinib
V560D	11	-	<50	~100
V560D + V654A	11 + 13	Poche de liaison ATP	<100	5000
V560D + T670I	11 + 14	Poche de liaison ATP	<50	10000
V560D + D816H	11 + 17	Activation loop	1000	5000
V560D + N822K	11 + 17	Activation loop	>1000	~1000
V560D + Y823D	11 + 17	Activation loop	>1000	>1000

* = quantité nécessaire de principes actifs

Heinrich MC et al. J Clin Oncol 2006

EXEMPLE

Vous vous souvenez sans doute de notre exemple avec la serrure et la clé du chapitre 6.1 ? Nous avions imaginé que la fausse clé (imatinib) imitant la clé de l'énergie (ATP) vienne bloquer la serrure du transformateur (tyrosine kinase) de manière à inhiber la fourniture d'énergie nécessaire à la croissance ultérieure de la tumeur. Malheureusement, il apparaît après quelque temps une forme de résistance sous imatinib au cours de la laquelle se modifie la forme du trou de la serrure associée au transformateur (tyrosine kinase). Conséquence : les molécules d'imatinib ne peuvent plus entrer dans la serrure, le transformateur reçoit à nouveau de l'énergie et les cellules GIST prolifèrent de nouveau.

En dépit de la bonne efficacité de la thérapie par imatinib pour les GIST, on observe des progressions de la maladie chez une partie des patients (chapitre 6). Il existe pour ces personnes une thérapie de seconde ligne autorisée depuis juillet 2006 : le sunitinib (Sutent®), qui constitue pour beaucoup une deuxième étape importante sur le chemin de la lutte contre les GIST.

Dès les années 90, le cancérologue Axel Ulrich et ses collègues de l'Institut Max Planck de biochimie de Martinsried ont prouvé que le développement des tissus tumoraux pouvait être interrompu et que leur taille pouvait même diminuer si l'on empêchait la formation des vaisseaux sanguins permettant d'alimenter les cellules tumorales en oxygène. On sait que les facteurs de croissance jouent à cet égard un rôle important car en se liant à des récepteurs spécifiques de tyrosine kinase situés à la surface des cellules des vaisseaux sanguins, ils déclenchent une cascade de signaux intracellulaires. Ces signaux provoquent l'angiogenèse (formation de vaisseaux sanguins) et favorisent ainsi la croissance de la tumeur. En se basant sur cette découverte, Axel Ullrich et Josef Schlessinger ont développé durant plusieurs années l'inhibiteur de tyrosine kinase multifonctionnel sunitinib (aujourd'hui commercialisé sous le nom de Sutent ® ; fabricant : Pfizer ; nom de code pour les études : SU 11248, où SU représentaient les initiales de Schlessinger et Ullrich). Compte tenu des résultats positifs des études, l'autorisation européenne de mise sur le marché a été obtenue en juillet 2006, après l'autorisation de mise sur le marché américain délivré en janvier 2006 par la FDA, pour les indications GIST et carcinome des cellules rénales.

INFORMATION

Chaque année, plus de 15 000 personnes contractent un carcinome des cellules rénales en Allemagne. La tendance est à la hausse. Le sunitinib a tout d'abord été autorisé pour le traitement de patients souffrant de carcinomes des cellules rénales avancés ou métastasés après l'échec d'une thérapie de première intention par interferon-α ou interleukin-2. Depuis lors, le sunitinib a montré une durée de survie sans progression plus longue en cas de carcinomes des cellules rénales avancés et/ou métastasés dans une étude comparative avec l'interféron-α. Aussi, cette substance a été homologuée au printemps 2007 comme traitement de première ligne pour le traitement de ces carcinomes.

8.1. Autorisation

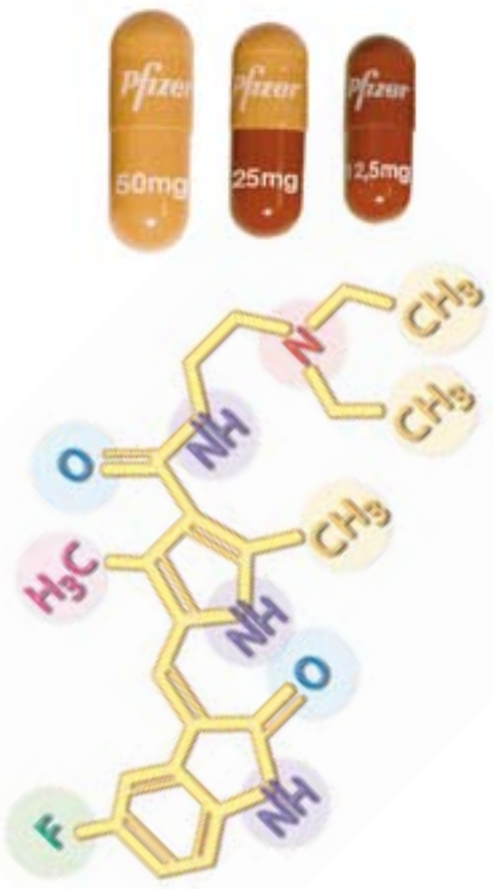
Le sunitinib est autorisé pour le traitement des patients atteints de GIST avancées et/ou métastasées après l'échec ou l'intolérance d'une thérapie de première intention par imatinib.

8.2. Mode d'action

Le sunitinib, inhibiteur multikinase disponible sous forme de gélules, est une petite molécule qui peut bloquer simultanément plusieurs voies de signal cruciales pour la croissance de la cellule et l'angiogenèse de la tumeur (formation de vaisseaux sanguins). Le sunitinib exerce un blocage compétitif de site de liaison à l'ATP des tyrosines kinases spécifiques des récepteurs α et β du PDGF (platelet-derived growth factor), des récepteurs 1, 2 et 3 du VEGF (vascular endothelial growth factor), du récepteur c-kit, du récepteur 3 du FLT (fetal liver tyrosine kinase) du récepteur du CSF1 (colony stimulating factor) et du récepteur du RET (rearranged during transfection). Grâce à sa capacité d'inhibition de plusieurs récepteurs tyrosines kinases, le sunitinib présente une activité antitumorale à la fois directe et indirecte.

8.3. Posologie

Sur la base des études, la posologie recommandée pour le sunitinib s'élève à 50 mg en prise quotidienne durant quatre semaines consécutives, suivies d'un arrêt du traitement durant deux semaines (schéma 4/2). Le cycle complet du traitement est donc de six semaines. Cependant, la prati-



que clinique d'une thérapie permanente avec une posologie de 37,5 mg/jour (parfois moins) est désormais de plus en plus courante. De nouvelles études cliniques démarrées en 2007 détermineront si cette nouvelle procédure est aussi efficace et mieux supportée.

8.4. Réponse thérapeutique

Dans une étude en phase I/II, 97 patients GIST ont été traités par sunitinib. Ces patients ont montré un taux de réponse de 8 % et une stabilisation de la maladie après un minimum de 6 mois à 37 %. Le temps moyen écoulé jusqu'à la progression a été de 7,9 mois et la survie totale moyenne de 19,8 mois.

En s'appuyant sur ces résultats, une étude internationale de phase III a été réalisée pour comparer le sunitinib et un placebo par randomisation. 312 patients ont été intégrés dans l'étude qui a été close prématurément après les premières analyses intermédiaires planifiées en raison de la nette supériorité du sunitinib.

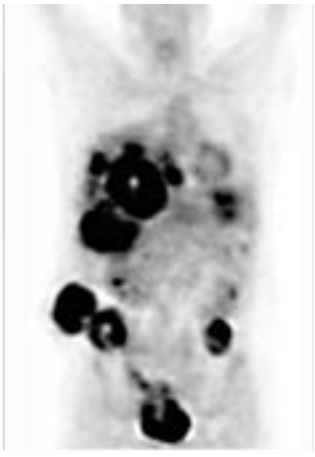
Chez les patients atteints de GIST résistantes à l'imatinib, le sunitinib a affiché une amélioration de la durée de survie moyenne jusqu'à la progression de la maladie (27,3 semaines contre 6,4 semaines) et une nette amélioration de la survie totale.

Le traitement par sunitinib a obtenu une réponse partielle chez 14 patients (6,8 %) et une stabilisation de la maladie (22 semaines ou plus) chez 36 patients (17,4 %). En comparaison, aucun patient du groupe placebo n'a obtenu de réponse partielle et 2 patients seulement ont observé une stabilisation de la maladie (1,9 %).

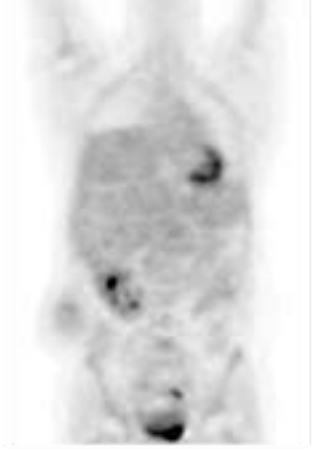
Dans le groupe des intolérants à l'imatinib, quatre patients sur neuf randomisés (sélectionnés au hasard) pour recevoir le traitement par sunitinib ont montré une réponse partielle et on a observé un seul cas de progression de la maladie. En comparaison, 3 patients sur les 4 de ce même groupe placés dans le groupe placebo ont montré une progression de la maladie. Il n'a pas été observé de réponse partielle.

8.5. Effets secondaires

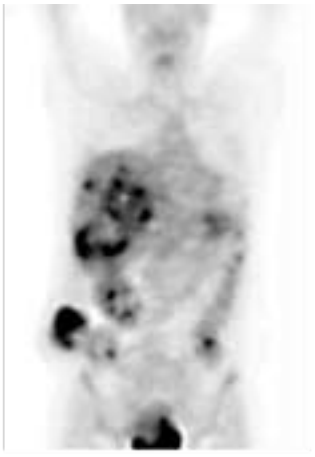
Globalement, les effets secondaires de sévérité 1 et 2 sont fréquents lors du traitement par sunitib, mais ils atteignent rarement les degrés de sévérité 3-4. Les effets indésirables les plus fréquents touchant plus de 50 % des patients sont la fatigue, des diarrhées, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Les intéressés étaient déjà affectés par la plupart de ces effets secondaires, et d'autres, durant le traitement par imatinib.



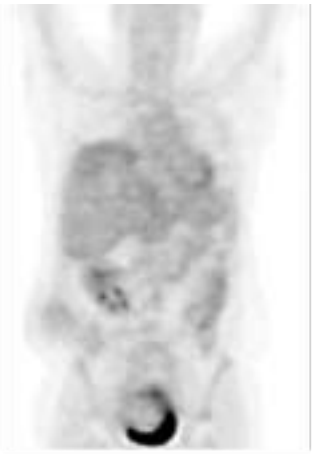
Scan 0:
Avant le traitement
Cycle 1, Jour 0



Scan 1:
avec SU 11248
Cycles 1, Jour 7



Scan 2:
sans SU 11248
Cycle 1, dernier jour de l'arrêt du traitement



Scan 3:
avec SU 11248
Cycle 2

Effets secondaires du traitement par sunitinib

(observés durant la phase II de l'étude)

Degré	Chaque degré		Sévérité 3&4	
Nombre de patients n = 83	n	%	n	%
Fatigue	63	74%	7	8%
Diarrhées	56	68%	3	4%
Nausées	45	54%	3	4%
Coloration de la peau	33	40%	0	0%
Modification des valeurs des lipases	25	30%	11	13%
Rougeurs, éruptions cutanées	25	30%	0	0%
Stomatite = inflammation de la muqueuse buccale	21	25%	1	1%
Hypertension = augmentation de la pression sanguine	18	22%	9	11%
Anémie = diminution de la concentration de l'hémoglobine et/ ou du nombre des globules rouges	17	21%	4	5%
Syndrome mains-pieds = modifications érythémateuses de la coloration cutanée au niveau de la face interne des mains et des pieds	12	15%	4	5%
Hypothyroïdisme	9	11%	0	0%
Neutropénie = chute du nombre de globules blancs (donc diminution des cellules immunitaires dans le sang)	7	8%	4	5%
Chute de la LVEF = Left ventricular ejection fraction (fraction d'éjection du ventricule gauche) valeur échocardiographique	6	7%	2	2%

Nouveaux effets secondaires apparaissant dans la pratique quotidienne des traitements sous sunitinib :

- Un hypothyroïdisme survient chez environ un tiers des patients. Celui-ci requiert souvent un traitement qui se présente très simplement sous forme de comprimés d'hormones thyroïdiennes de substitution. Puisque l'insuffisance des fonctions thyroïdiennes peut être mortelle, une surveillance attentive est obligatoire.
- On observe une inflammation des muqueuses dans un maximum de 40 % des cas.
- Le syndrome mains-pieds est un effet secondaire particulièrement problématique qui survient chez environ 20 % des patients.
- L'hypertension liée au traitement et qui survient dans 20 % des cas peut parfois atteindre le degré 3 de sévérité.

Le traitement de l'hypertension demande une mise en œuvre judicieuse et adaptée à la thérapie. L'ajustement de la tension artérielle doit être adapté au cas du patient. On ne donnera pas ici de recommanda-

EXEMPLE

Un patient de 65 ans connaissant une progression de la maladie affichait avant la thérapie sous sunitinib une pression artérielle de 200 mmHg (pression systolique). Avec la prise de quatre médicaments différents par jour, la valeur moyenne de la pression artérielle était désormais de 150. Pourtant, on essaie actuellement de pousser la pression artérielle vers 130 mmHg en changeant les médicaments ou avec de nouvelles associations.

IMPORTANT

Un hypothyroïdisme apparaît chez environ un tiers des patients. Celui-ci requiert souvent un traitement qui se présente très simplement sous forme de comprimés d'hormones thyroïdiennes de substitution. Puisque l'insuffisance des fonctions thyroïdiennes peut être mortelle, une surveillance attentive est obligatoire.

tions normalisées de substances ou de groupes de médicaments. De même, il n'existe aucune directive claire concernant les valeurs cibles.

Comme nous l'avons écrit précédemment, l'hypertension artérielle nécessite un traitement et il faut s'attendre à ce qu'elle se rétablisse à la fin du traitement par sunitinib. Par conséquent, il est plus sûr et important de traiter la pression artérielle par voie médicamenteuse. Toutefois, on observe quelques cas de traitement où le médecin, parfois en collaboration avec le cardiologue, essaie d'obtenir des valeurs idéales en associant plusieurs préparations. Cette méthode n'est certainement pas efficace et peut être très difficile à supporter pour certains patients. Tout en vivant un diagnostic GIST déjà lourd, de nombreuses personnes concernées surveillent alors avec angoisse leur pression artérielle plusieurs fois par jour.

CONSEIL

Gestion des effets secondaires :
De nombreux effets secondaires peuvent être combattus ou soulagés grâce des méthodes médicales traditionnelles ou alternatives. Ces moyens sortiraient largement du cadre de ce guide s'ils devaient être tous exposés ici. Par conséquent, de nombreuses organisations de patients atteints de GIST ont développé et mettent régulièrement à jour des aides et des documents de synthèse de ces méthodes, en collaboration avec des médecins et des pharmaciens ayant une expérience des GIST. Prenez contact avec votre organisation de patients ou votre médecin traitant et demandez-lui de l'aide concernant la gestion des effets secondaires.

8.6. Interactions médicamenteuses

Comme cela a déjà été expliqué pour l'imatinib, la métabolisation du sunitinib s'effectue dans le foie. Par conséquent, la concentration plasmatique du sunitinib peut être augmentée ou diminuée par de nombreuses substances utilisées couramment.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques du sunitinib :

Parmi les inhibiteurs CYP3A4, les substances suivantes peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du sunitinib : le kétoconazole, le ritonavir, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le pamplemousse, la carambole et leurs jus.

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du sunitinib :

l
a dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital et les préparations à base de millepertuis

Étant donné que le sunitinib ne stimule pas les principales enzymes CYP et les inhibe que très faiblement, il n'a aucune influence sur la concentration plasmatique des substances dont le métabolisme ne dépend pas de CYP3A4.

CONSEIL

Gestion des interactions médicamenteuses :
les organisations de patients GIST tiennent certainement à votre disposition des documents de synthèse à ce sujet auxquels vous pourrez vous référer.

8.7. Principes thérapeutiques

- Pour le traitement des GIST opérables, l'intervention chirurgicale ayant pour objectif l'ablation de la tumeur reste le but principal.
- Dans le cas de GIST avancées localement ou métastasées, le traitement par imatinib à 400 mg/jour reste la thérapie de première ligne. L'utilisation de thérapies néoadjuvantes et adjuvantes par imatinib fait l'objet d'études cliniques actuelles.
- Dans le cas d'une progression, on déterminera s'il s'agit d'une progression locale ou systémique. Une augmentation de la posologie à 800 mg/jour est indiquée, selon les études réalisées jusqu'à aujourd'hui. Selon ces mêmes études, un tiers des patients en tirent profit.
- Sur la base des études réalisées, le sunitinib est la thérapie de choix en cas de progression sous 800 mg d'imatinib ou en cas d'intolérance à l'imatinib.

EXEMPLE

Un « passeport du patient GIST » peut aussi s'avérer une bonne aide dans la gestion des interactions médicamenteuses. Les membres de l'association Das Lebenshaus peuvent par exemple se le procurer. Il leur suffit de le remplir et de l'emporter partout où ils se rendent. On y trouve une liste récapitulative des substances pouvant interagir avec l'imatinib et/ou le sunitinib. En cas de besoin, le patient peut montrer son passeport au médecin traitant.

8.8. Études de l'ASCO 2007

A. Sunitinib chez des patients GIST résistants à l'imatinib

Le but de cette étude présentée par le Dr. Peter Reichardt était de donner accès au sunitinib à des patients qui n'entraient pas en ligne de compte pour diverses raisons dans les études cliniques en cours et de recueillir différentes données concernant la sécurité et l'efficacité du traitement sous sunitinib. Depuis le 1er mars 2006, les patients ont reçu une dose quotidienne de 50 mg dans le cadre de cycles de 6 semaines. Ils ont par la suite poursuivi le schéma des 6 semaines actuellement autorisé.

1012 patients GIST qui ne supportaient plus l'imatinib ou dont les GIST ne répondaient plus suffisamment ont pris part à cette étude ouverte qui a été menée dans 96 centres répartis dans 33 pays. Dans 52 % des cas, la thérapie par sunitinib a dû être interrompue pour des raisons d'intolérance. Une réduction du dosage a été nécessaire dans 33 % des cas.
Effets secondaires graves les plus courants :

- Fatigue (8 %)
- Douleurs abdominales (9 %)
- Syndrome mains-pieds (8 %),
- Mais aussi des diarrhées, des nausées, des vertiges et de la déshydratation.

Conclusion 1 : *les effets secondaires avec le sunitinib sont plus marqués qu'avec l'imatinib. Plus de la moitié des patients de cette étude ont dû interrompre le traitement, dont 80 % à cause des effets secondaires.*

Conclusion 2 : *au cours de l'étude en cours qui est menée auprès de patients GIST non sélectionnés parmi les personnes résistantes à l'imatinib, le sunitinib montre une bonne efficacité clinique et une tolérance acceptable, ce qui confirme largement les études précédentes.*

B. Comparaison de deux schémas de dosage

Dans cette étude multicentrique de phase II a été administrée une dose quotidienne de 37,5 mg de sunitinib en comparaison avec le schéma autorisé des six semaines, où les patients reçoivent une dose quotidienne de 50 mg pendant quatre semaines consécutives, suivies d'une pause de deux semaines. La moitié des patients a pris le médicament le matin, et l'autre le soir. Le critère principal de l'étude était le bénéfice du malade. Les patients du groupe d'étude général ont vécu en moyenne 34 semaines sans rechute, en comparaison avec les 25 semaines du schéma de dosage autorisé (avec interruption). Lors de l'étude, 25 % des participants ont profité d'une réduction de dose à 25 mg/jour en raison des effets secondaires et 53 % ont interrompu leur traitement. Les effets secondaires du groupe général sont comparables à ceux du schéma thérapeutique habituel.

Conclusion : *le sunitinib est généralement bien toléré par les patients GIST ayant développé des résistances ou des intolérances à l'imatinib. En ce qui concerne l'efficacité et les effets secondaires, la prise continuelle et quotidienne de 37,5 mg/jour est comparable au schéma posologique autorisé de prise de 50 mg/jour pendant 4 semaines consécutives avec deux semaines de pause. Il est indifférent que le sunitinib soit pris le matin ou le soir. Étant donné le fort taux d'interruption de traitement, le sunitinib devrait toujours être administré après optimisation d'une thérapie par imatinib.*

8.9. Présentation générale

Généralités : en raison de sa multifonctionnalité, l'utilisation du sunitinib semble prometteuse dans d'autres affections cancéreuses. Ainsi, d'autres études cliniques sont en cours avec d'autres entités cancéreuses comme le cancer du sein, les tumeurs neuroendocriniennes (NET) et les carcinomes bronchiques non à petites cellules. D'autres indications thérapeutiques sont en cours d'essai clinique, parmi lesquelles les tumeurs malignes du tube digestif, de la vessie, du col de l'utérus, des ovaires, de la prostate, du testicule, les tumeurs de la tête et du cou, ainsi que les mélanomes.

Pour revenir aux GIST, une nouvelle étude internationale prévue pour le printemps 2008 étudiera un traitement par sunitinib en seconde ligne (prise continue de 37,5 mg/jour) avec des patients en progression et déjà sous traitement par imatinib à 400 mg/jour.

Le « père spirituel » du sunitinib, le Dr. Axel Ulrich, lors de la remise du prix 2005 de l'association de lutte contre le cancer « Deutsche Krebshilfe » par sa Présidente, la professeure Dagmar Schipanski.

INFORMATION

Chiffres, faits et données concernant le sunitinib/Sutent® :

Nom de code de recherche :	SU 11248
Principe actif :	Sunitinib-malate
Nom commercial :	Sutent®
Fabricant :	Pfizer
Autorisation :	juillet 2006 (GIST et RCC), comme thérapie de deuxième intention Printemps 2007, comme traitement de première intention pour les RCC
Autorisation pour :	- les maladies avancées * GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) * Carcinome des cellules rénales (RCC = Renal Cell Carcinoma) - Autorisation pour le traitement en première ligne du carcinome des cellules rénales avancé et/ou métastasé
Avenir GIST :	- Étude : Utilisation en cas de progression - Traitement existant par imatinib à 400 mg/jour bereits unter 400mg/Tag Imatinib
Classe :	Thérapies ciblées
Forme d'administration :	Orale (gélules) – Thérapie cyclique – 6 semaines (4 semaines de traitement – 2 semaines de pause) = gélules de 12,5 mg, 25 mg et 50 mg
Posologie standard :	50 mg/jour pendant 4 semaines (autorisation)
Posologies spécifiques :	37,5 mg/jour en continu (pratique clinique)
Type :	Inhibiteur de tyrosine kinase – Multicible = inhibiteur de la transduction du signal
Inhibition :	C-KIT, PDGFR, VEGF, FLT, RET, CSF

Quand des patients ne répondent plus aux traitements standard par imatinib et sunitinib, il peut être important qu'ils puissent prendre part à une étude clinique. Il peut être aussi proposé aux intéressés des études relatives aux opérations/résections, c'est-à-dire concernant des traitements néoadjuvants ou adjuvants. On peut aussi envisager des études sur de nouvelles substances ou de nouveaux dosages qui doivent être comparés avec les traitements établis à différentes phases de la maladie. Que vous soyez invité à participer à une étude ou que vous envisagiez votre participation, vous devez toujours disposer des informations suivantes :

- Des informations générales sur les études cliniques.
- Des informations sur les lieux et objectifs des études GIST en cours.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion de ces études.
- Les alternatives et options possibles relatives à l'étude prévue.
- L'état actuel des données relatives à votre maladie : historique, copie des résultats et comptes-rendus, dernières images médicales par TC/TEP et si disponible, votre statut de mutation (détermination des exons).
- Les efforts (de santé, psychiques, organisationnels, financiers, etc.) que vous devrez vraisemblablement assumer (important pour une participation à une étude à l'étranger !).
- Réponses satisfaisantes du directeur ou du responsable d'étude à vos questions.

9.1. La base : les études cliniques

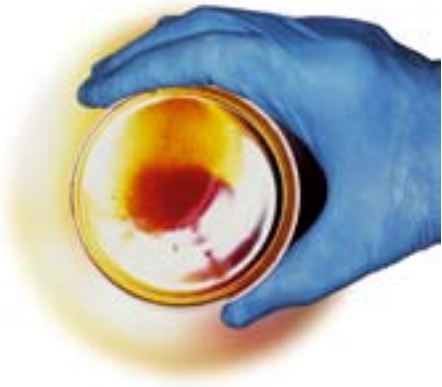
Tous les ans, plusieurs centaines d'études cliniques sont menées dans le domaine de l'oncologie, avec plusieurs milliers de patients et pour de nombreuses indications. Les études cliniques sont des programmes de test contrôlés scientifiquement. Leur objectif est d'aider à évaluer l'efficacité des nouvelles substances (nouveaux médicaments éventuels). Toutes les thérapies fonctionnant avec succès sont le résultat direct d'études cliniques comme celles concernant l'imatinib. Malheureusement, les préjugés selon lesquels les études cliniques seraient des « expériences » conduisent à un faible taux de participation des patients cancéreux. En outre, les personnes atteintes d'un cancer ne prennent que rarement part aux études cliniques, car :

- Elles ne comprennent pas les objectifs ou les concepts des études ;
- Elles ne comprennent pas les détails des études proposées ;
- Elles n'obtiennent pas rapidement d'information ou les informations ne correspondant pas à leurs situations.

Pourtant, très souvent, les nouvelles substances à l'essai ont déjà fait la preuve de leur supériorité sur les thérapies existantes. Elles sont alors testées plus amplement afin de déterminer précisément leur niveau de supériorité par rapport aux traitements standards. Ces études peuvent ainsi représenter une toute dernière chance pour les patients cancéreux. Ce point serait très certainement confirmé par de nombreux lecteurs de ce guide, concernant l'imatinib. Beaucoup de substances et thérapies anticancéreuses prometteuses sont en cours d'étude clinique à l'échelle internationale. L'autorisation de l'imatinib pour les LMC et les GIST conduit au développement de plus en plus de thérapies ciblées anticancéreuses. Ces molécules combattent spécifiquement les cellules cancéreuses et non les cellules saines, contrairement aux chimiothérapies classiques. Les nouveaux traitements anticancéreux modernes sont plus efficaces et entraînent moins d'effets négatifs pour les patients, comme des effets secondaires sévères.

9.2. Les cinq étapes sur le chemin de la thérapie

En moyenne, 10 ans de recherche et développement sont nécessaires avant qu'un médicament soit disponible pour aider les patients. De plus, avant qu'une substance puisse être prescrite aux patients et achetée en pharmacie, elle doit passer par différentes étapes de tests très sévères.



Études précliniques :

Tests de laboratoire réalisés avant (=pré) les premières phases cliniques : les caractéristiques physico-chimiques des substances sont examinées. A ce stade, il est important de savoir comment la molécule peut influencer le métabolisme et quels peuvent être les effets secondaires éventuels. Statistiquement, une seule substance testée en laboratoire sur 7000 est sélectionnée pour la phase suivante. L'ensemble des expérimentations animales, souvent remises en question pour des raisons éthiques, fait également partie des tests de

laboratoire. Il convient cependant de noter que l'utilisation d'animaux est la seule manière de savoir si une substance donnée a des effets dangereux dans un organisme vivant (par ex. effets cancérogènes, toxiques ou nocifs pour le foetus). Si les résultats de ces tests apparaissent convaincants, alors la molécule passe à la deuxième étape.

Phase I :
Lorsqu'une molécule sur 7000 a réussi à passer le « parcours du combattant » des études précliniques, elle est souvent testée sur un petit nombre de volontaires sains. **Exception importante :** les médicaments utilisés dans le traitement des maladies particulièrement difficiles à soigner comme le cancer. C'est pourquoi les patients recrutés pour les études cliniques de phase I concernant ces maladies difficiles sont normalement ceux qui ne répondent pas/plus aux traitements autorisés et qui peuvent donc éventuellement bénéficier des effets de la nouvelle molécule. Au cours de la première étape des recherches, il s'agit d'en savoir plus sur la manière dont le médicament réagit dans le corps humain : répartition, métabolisation et tolérance. Les patients et les sujets sains volontaires bénéficient d'une surveillance médicale très étroite, grâce à des analyses régulières de sang et d'urine. Durant la phase I, la posologie du médicament (doses et fréquence d'administration) est également examinée.

Phase II :
Lorsque les résultats de la phase I confirment la bonne tolérance du médicament, la phase II du développement clinique peut commencer. Au cours de cette étape, il s'agit de déterminer l'efficacité thérapeutique de la substance et de développer un schéma de posologie optimal. Une étude de phase II complète peut se baser sur un nombre de patients allant jusqu'à 150.

Phase III :
La phase III a pour objectif de déterminer l'efficacité de la substance. Au cours de chaque phase de l'étude, la sécurité est la priorité absolue. Un nombre plus important de patients permet une meilleure appréhension statistique des bénéfices thérapeutiques relatifs à la molécule. Lorsqu'un traitement éprouvé existe déjà pour la maladie considérée, la nouvelle substance est comparée et évaluée par rapport à ce dernier. Souvent, plusieurs cliniques ou cabinets médicaux de différents pays participent aux études de phase III selon les indications.

Autorisation :
Toutes les données relatives au principe actif collectées lors des 4 phases sont alors évaluées, organisées et envoyées aux autorités chargées de l'autorisation dans chaque pays correspondant (la FDA pour les États-Unis, l'EMEA pour l'Europe ou la BfArM pour l'Allemagne). C'est pourquoi un même médicament arrive sur le marché à des moments différents en fonction des pays. Des experts décident alors de l'autorisation du médicament pour une utilisation chez les patients.

Phase IV :
Après l'autorisation de mise sur le marché, des données supplémentaires peuvent être collectées afin de documenter l'efficacité et la tolérance à long terme du médicament.

9.3. Recherches Internet sur les études

L'anglais est la langue internationale pour la recherche, les sciences et la médecine. Cela vaut naturellement aussi pour les GIST. Par conséquent, la majorité des descriptions, des résultats d'études et des publications sont en anglais. À cette difficulté s'ajoute le fait que de nombreux sites Web et beaucoup d'offres (en premier lieu provenant des sites d'entreprises) sont accessibles uniquement aux médecins (munis, par exemple, d'un identifiant spécial).

A. Critères, abréviations et codes à connaître

Les premières phases d'études utilisent le plus souvent un code de recherche pour décrire une substance qui sera baptisée ultérieurement :
Par exemple, STI 571

Dans les phases suivantes, la substance reçoit une appellation désignant le principe actif :
Par exemple, imatinib

Dans les phases ultérieures, pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, ou après la mise sur le marché, les études portent le nom du médicament (marque).
Par exemple, Glivec® ;
aux États-Unis : Gleevec™
Fabricant/Société pharmaceutique : Novartis

Autres exemples

Code:	Principe actif	Nom :	Fabricant :
SU 11248	Sunitinib	Sutent®	Pfizer
BAY 43-9006	Sorafenib	Nexavar®	Bayer
BMS 354825	Dasatinib	Sprycel®	Bristol-Myers-Squibb
AMN 107	Nilotinib	Tasigna®	Novartis
RAD 001	Everolimus	Certican®	Novartis

B. Chaque étude porte un numéro : le code de l'étude

Exemples :

C RAD 001C 2454
= étude de progression RAD 001
+ Imatinib

SSG XVIII (GIST)
= Étude scandinavo-allemande sur la thérapie adjuvante par imatinib

EORTC 62024
= Étude européenne sur la thérapie adjuvante par imatinib

Les résultats des études sont présentés comme articles ou posters aux différents congrès sur le cancer (ASCO, ASCO-GI, ESMO, DGHO etc.) et sont publiés dans des revues médicales spécialisées importantes. Les descriptions sont données comme dans l'exemple suivant :

Titel:
"Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST)»

Sub-category: Gastrointestinal Stromal Tumors
Category: Sarcoma
Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting
Abstract No: 9500
Citation: Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 9500
Author(s):P. Hohenberger, C. Langer, S. Pistorius, I. Iesalnieks, E. Wardelmann, P. Reichardt, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (cao-V)

C. Principales autorités chargées de l'homologation et de la sécurité des médicaments

États-Unis : FDA
www.fda.gov
Food and Drug Administration (FDA)
Europe : EMEA
www.emea.europa.eu
European Medicines Agency (EMEA)
Allemagne : BfArM
www.bfarm.de
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Suisse : www.swissmedic.ch
Autriche : www.ages.at

D. Recherche d'études et de résultats d'études

Études cliniques dans votre langue :
Renseignez-vous auprès de votre médecin spécialiste GIST ou votre organisation de patients GIST.

Études cliniques en langue anglaise :
www.clinicaltrials.gov
www.cancer.gov/clinicaltrials
www.eortc.be/protoc/listsites.asp
www.gistsupport.org
www.liferaftgroup.org
www.clinicalstudies.info.nih.gov
www.controlled-trials.com
www.centerwatch.com
www.cancerhelp.org.uk/trials/trials

Résultats d'études (communications, posters, articles) :
www.lh-gist.org oder
www.gastrointestinale-stroma-tumoren.com
www.gistsupport.org
www.liferaftgroup.org
www.asco.org
www.esmo.org
www.annonc.oxfordjournals.org

9.4. Bénéfices possibles associés à la participation à une étude clinique

- Votre état de santé global est examiné par des médecins leaders dans le domaine des GIST (dans des centres spécialisés).
- Vous jouez un rôle actif dans le combat de votre maladie.
- Vous pourriez faire partie des premiers patients bénéficiant des effets du nouveau traitement.
- Vous serez examiné(e) et surveillé(e) de très près.
- Vous apportez une contribution précieuse à la recherche sur les GIST à l'échelle internationale.

9.5. Risques possibles associés à la participation à une étude clinique

- Des effets secondaires et des risques inconnus peuvent survenir avec la nouvelle substance.
- Les effets thérapeutiques et secondaires peuvent être moins avantageux que ceux de la thérapie standard.
- Vous pouvez éventuellement faire partie des patients pour lesquels l'étude clinique n'apporte pas de bénéfices (même si elle apporte des bénéfices pour la plupart des autres participants). Dans ce cas, vous devez, avant de participer à l'étude, examiner vos options en cas d'échec de la thérapie. Avez-vous la possibilité, après la participation à cette étude (ayant pour vous échoué), de participer à une autre ?
- Normalement, les frais associés à l'étude / aux recherches sont pris en charge par l'entreprise parrainant l'essai. Les frais supplémentaires peuvent cependant ne pas être remboursés par les

assurances maladie. Par exemple, les études à l'étranger ne sont pas prises en charge par la plupart des organismes de prise en charge des coûts.

9.6. Raisons d'exclusion possible d'une participation

- Le nombre de patients prévus par l'étude est atteint. Le recrutement est donc terminé.
- L'état de santé général du patient ne permet pas sa participation, par exemple, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Le protocole (les critères de l'étude) ne permet pas la participation du patient. Par exemple : traitement antérieur avec d'autres médicaments ou traitement avec un autre schéma de posologie.
- L'état de santé du patient (parfois aussi croissance de la tumeur) se dégrade de manière si intense pendant l'étude qu'une interruption s'avère indispensable.
- Le risque de dégradation de l'état de santé du patient (parfois également croissance de la tumeur) est si élevé qu'il interdit sa participation à une étude avec placebo (médicament sans principe actif).
- Une autre maladie interdit la participation du patient.

INFORMATION

Jargon utilisé pour les études cliniques

Groupe contrôle :
Groupe de patients recevant le traitement établi ou standard

Étude en double aveugle :
Le médecin et le patient ignorent si le patient reçoit la substance à tester, le traitement standard ou le placebo.
Étude en simple aveugle :
le médecin le sait.
Étude ouverte :
les deux le savent.

Protocole d'étude :
Lignes directrices scientifiques de l'étude développées par l'entreprise et les médecins investigateurs (parfois en collaboration avec des associations de patients) et examinés par les comités d'éthique correspondants. Elles répondent, entre autres, aux questions suivantes :

- Quel est l'objectif précis de l'étude ?
- Combien de patients peuvent participer à l'étude ?
- Quels sont les critères d'inclusion et d'exclusion ?
- Quelles substances sont testées contre quoi et comment ?
- Quels examens sont menés ? Quand et comment ?
- Quelles informations seront collectées ?
- Que se passera-t-il après la clôture de l'étude ? Les patients pourront-ils continuer à prendre le médicament ? Quand, comment et où ?
- Etc.

Randomisation :
Procédé de mélange au hasard. Sélection au hasard des patients désignés pour prendre le médicament, la thérapie standard ou le placebo.

Groupe de traitement :
Groupe traité avec la nouvelle substance.

BSC = Best Supportive Care :
(ang.) traitement symtomatique optimal. Ce terme signifie le plus souvent que les participants à une étude bénéficient en premier lieu, dans le cadre de l'étude, de la stratégie de traitement la mieux adaptée à leurs cas. En cas de progression de la maladie, le patient peut passer dans le bras de l'étude consacré au médicament testé dans le cadre d'un « cross-over ».

INFORMATION

Off-Label-Use :
(ang.) Utilisation hors étiquette.
Il s'agit de la prescription de médicaments autorisés en dehors des indications autorisées lors de l'homologation, par exemple, celles concernant la maladie, le dosage ou la durée du traitement. En termes plus clairs, c'est l'emploi ou l'application d'un médicament ne respectant pas son homologation.

Orphan drug :
(ang.) : Médicament orphelin.
Le terme a été forgé en 1983 pour désigner les médicaments utilisés pour le traitement des maladies rares (dites « orphelines »). Quand une société pharmaceutique reçoit le statut de médicament orphelin pour l'une de ses préparations, elle bénéficie de droits d'exclusivité de dix ans à partir de l'autorisation de mise sur le marché du nouveau médicament, de l'exemption de taxes et du traitement accéléré de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Compassionate Use Program :
(ang.) : prescription par compassion.
Il s'agit d'un programme d'urgence qui met en œuvre un médicament
- qui n'est pas (encore) autorisé,
- qui est potentiellement efficace
- et dont on a urgemment besoin

pour certains patients. Il s'agit d'une utilisation anticipée tolérée d'un médicament dans le cadre d'un programme né de considérations humanitaires. Du point de vue médical, le Compassionate Use désigne l'utilisation d'un médicament potentiellement efficace, mais pas encore autorisé, dans des situations particulières où la vie de patients est menacée ou quand des patients souffrent de maladies ayant des répercussions graves ou ne pouvant être traitées autrement. Cette utilisation exceptionnelle s'effectue dans le cadre de l'obligation de soins du médecin et de sa liberté thérapeutique.

9.7. Étude avec utilisation de placebos

Au sens strict du terme, un placebo (latin : « je plairai ») est un médicament ne contenant aucune substance pharmaceutique active et ne pouvant donc pas générer un effet pharmaceutique. L'effet de ces pseudomédicaments n'est donc pas pharmadynamique, mais purement psychologique.

Les études randomisées en double aveugle avec placebo permettent d'étudier très précisément l'efficacité des médicaments. Une partie des patients reçoit ainsi le médicament à tester tandis que le groupe de contrôle reçoit un placebo ayant une apparence identique. Dans le cas des études GIST, on étudie non seulement l'efficacité du médicament en comparaison avec le traitement établi, mais aussi en comparaison avec une situation sans traitement.

Les placebos ne sont pas utilisés dans les études en phase I ou II, et relativement rarement dans les études en phase III relatives aux cancers. L'élément le plus important des études avec placebo pour les patients GIST est de vérifier la possibilité de passer du bras d'étude placebo au bras d'étude avec médicament actif (cross over) dès que la maladie progresse.

L'utilisation de placebo dans les études cliniques sur le cancer est généralement controversée, éthiquement discutable et peut souvent compromettre le succès d'une étude, par un manque de patients volontaires pour y participer. Les experts GIST ne déconseillent pourtant pas les études GIST avec placebo, mais préfèrent fournir aux patients toutes les informations nécessaires et discuter avec eux des avantages et des inconvénients présentés aux participants potentiels.

9.8. À savoir si vous participez à une étude

Selon les directives de l'ICH-GCP (International Conference of Harmonization - Good Clinical Practice : Conférence internationale d'harmonisation - Les bonnes pratiques cliniques), un comité standard responsable des questions éthiques et scientifiques pour la planification et la réalisation des études cliniques :

- une explication exacte des risques et des bénéfices inhérents à la participation auprès des patients est une obligation,
- ainsi que leur signature sur le consentement éclairé.
- De plus, les patients ont le droit d'interrompre à tout moment leur participation à l'étude sans avoir à fournir d'explication.

Consentement éclairé

Le patient doit recevoir un document écrit décrivant tous les effets secondaires potentiels, les risques, les informations concernant les séjours à l'hôpital, les examens, etc. ainsi que les bénéfices escomptés. Le patient et le médecin d'étude doivent signer ce document avant l'intégration dans l'étude. Ce document doit contenir explicitement les informations suivantes :

- La participation du patient est volontaire.
- La non-participation ou la sortie ultérieure du patient n'aura pas d'incidences négatives sur la suite de son traitement.
- La discrétion et la protection des données sont garanties.

D'autres formulaires de consentement seront requis pour les prélèvements de tumeur ou de sang.

IMPORTANT

Les principaux experts GIST et plusieurs associations de patients GIST à l'échelle internationale réclament depuis longtemps aux sociétés pharmaceutiques, aux autorités d'homologation et aux commissions d'éthiques des documents d'information sur les études et des formulaires de consentement éclairé compréhensibles et brefs, que les patients puissent lire dans un délai raisonnable et avant tout, qu'ils puissent comprendre. Il n'est pas rare que les documents transmis aux intéressés dans le cadre des études comprennent une vingtaine de pages remplies de jargon juridique et médical.

INFORMATION

Des tests au médicament

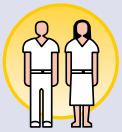
JLes chercheurs testent des années durant les nouveaux médicaments au laboratoire et chez l'homme.

Laboratoire de recherche / expérimentation animale

Lors de la recherche de nouveaux médicaments, des milliers de nouvelles molécules sont produites.

Lors des expérimentations animales, les substances les plus prometteuses sont testées, entre autres, en termes d'effets secondaires..

Études chez l'homme (Phase I)

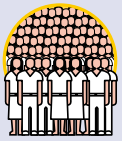


Le principe actif est testé chez des volontaires sains ou dans les cas difficiles comme le cancer chez des patients sélectionnés soigneusement.

Études chez l'homme (Phase II)

L'efficacité et la posologie optimale du médicament sont déterminées chez les patients.

Études chez l'homme (Phase III)



Les effets secondaires et l'efficacité sont examinés et documentés sur de nombreux patients.

Autorisation

Les phases de test durent plusieurs années. La procédure d'autorisation dure à elle seule plus d'un an dans certaines circonstances.

Utilisation chez les enfants

La plupart du temps, les enfants ne bénéficient des médicaments qu'après plusieurs années de traitement sur les adultes.

Récapitulatif : De nouvelles substances efficaces contre les GIST ?

Nom de code de recherche	Principe actif	Appellation commerciale	Fabricant	Phase thérapeutique
AUTORISÉ :				
STI 571	Imatinib Mesylate	Glivec/Gleevec	Novartis	First-/Secondline
SU 11248	Sunitinib Malate	Sutent	Pfizer	Secondline
ÉTUDES EN COURS / PRÉVUES EN EUROPE :				
BMS 354825	Dasatinib	Sprycel	Bristol-Myers Squibb	Firstline
AB1010	Masitinib	n.n.	ABScience	Firstline
RAD 001	Everolimus	Certican	Novartis	Secondline
AMN 107	Nilotinib	Tasigna	Novartis	Thirdline
AMN 107	Nilotinib	Tasigna	Novartis	Firstline
PTK 787/ZK 222548	Vatalanib	n.n.	Novartis/Schering	Secondline
ÉTUDES EN EUROPE (HISTOIRE) :				
AMG 706	n.n.	n.n.	Amgen	Secondline
PKC 412	Midostaurin	n.n.	Novartis	Secondline
ÉTUDES AUX ÉTATS-UNIS OU NON PRÉCISÉES POUR L'EUROPE :				
BAY 43-9006	Sorafenib Tosylate	Nexavar	Bayer	
MLN 518	Auch MLN0518 - vorher: CT53518	n.n.	Millennium Pharma	
AZD 2171	n.n.	n.n.	Astra Zeneca	
OSI 930	n.n.	n.n.	OSI Pharma	
MP 470	n.n.	n.n.	SuperGen	
XL 820	n.n.	n.n.	Exelixis	
CCI-779	Temsirolimus (Rapamycin-Derivat)	n.n.	Wyeth-Ayerst-Labs	
AP 23573	n.n.	n.n.	Ariad Pharma	
IPI-504	n.n.	n.n.	Infinity Pharma	
17 DMAG / 17 AAG	17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin	n.n.	InvivoGen	
CNF1010	n.n.	n.n.	Conforma/Biogen	
CNF2024	n.n.	n.n.	Conforma/Biogen	
SNX-5422	n.n.	n.n.	Serenex	
KRX-0401	Perifosine	n.n.	Keryx Biopharm.	
Genasense	Oblimersen Sodium	n.n.	Genta Inc.	
n.n.	Bevacizumab	Avastin	Genentech	
BEZ235	n.n.	n.n.	Novartis	
SF1126	n.n.	n.n.	Semafore	

Version : fin 2007 – Document non exhaustif, sous réserve de modification, de suppressions, d'ajouts ou d'erreurs.

9.9. De nouvelles substances efficaces contre les GIST ?

L'axe de recherche le plus important aujourd'hui est le développement de nouvelles options thérapeutiques pour les cas de progression et donc, de résistance à l'imatinib. Les recherches visant à mieux comprendre les mutations et les mécanismes de résistance aboutissent actuellement au développement de nouvelles molécules susceptibles de conduire à de nouvelles thérapies ciblées.

Quelles sont les nouvelles approches de la recherche ? Comment pourraient agir de nouvelles substances ou thérapies combinées quand l'imatinib ne suffit plus ? Nous avons besoin de monothérapies ou de thérapies combinées pour :

- continuer de bloquer les récepteurs c-kit, PDGFR et les autres récepteurs de kinases
- cibler les mutations secondaires sur plusieurs nouvelles adresses
- perturber la cascade de signaux jusqu'au noyau des cellules GIST
- poursuivre de nouvelles cibles ou de nouveaux concepts inconnus à ce jour

Un futur concept thérapeutique possible contre les GIST pourrait se baser sur différentes molécules utilisables seules ou en combinaison en fonction des mutations des patients (mutations primaires et secondaires) ou d'autres paramètres.

Au niveau international, il existe environ 40 études cliniques portant sur 20 substances représentant potentiellement de futures thérapies contre les GIST. Il s'agit généralement d'études en phase I ou II, le plus souvent des études de progression, qui se déroulent aux États-Unis et qui sont proposées aux patients GIST et aux personnes atteintes de sarcomes ou de tumeurs solides. En considérant les s tratégies thérapeutiques qui sous-tendent ces différentes substances, on peut définir les catégories suivantes :

A. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans lesquels la molécule originelle de l'imatinib a été modifiée : Exemple : Nilotinib / AMN 107 / Tasigna®

B. Les inhibiteurs multikinases visant plusieurs structures cibles, principalement c-kit, PDGFR, VEGF et d'autres kinases. Parfois, certaines cibles sont déjà définies comme les adresses de mutations secondaires qui devront être inhibées ou des cibles comprises dans la cascade de signaux parvenant au noyau cellulaire et qui seront inhibées de ce fait. Exemples : AMG 706, Dasatinib / Spycel®

C. Les inhibiteurs de mTOR (en combinaison avec l'imatinib). Catégorie de substances qui empêchent la prolifération des cellules tumorales en inhibant les voies de transduction des signaux passant par la kinase m-TOR. Exemple : RAD 001 / Everolimus / Certican®

D. Les inhibiteurs de HSP90. Les protéines chaperons sont des protéines importantes faisant partie du groupe des protéines de choc thermique (HSP - heat shock proteins). Elles doivent ce nom au fait que l'on a observé qu'elles répondaient fortement lorsqu'elles étaient soumises à un stress thermique. En plus de cette réaction au choc thermique, elles prennent part à beaucoup d'autres processus physiologiques importants comme le repliement, le transport ou l'élimination des protéines. Une de ces nombreuses protéines de choc thermique soulève un intérêt croissant en oncologie : la protéine HSP90. Il a été en effet montré que l'inhibition de cette protéine permettait la sous-régulation de nombreuses tyrosines kinases. La raison permettant d'envisager l'utilisation de cet inhibiteur provient de l'observation de la mastocytose, une affection cutanée bénigne. De la même façon que pour les GIST, les mastocytes sont dues à des mutations du récepteur c-kit. Outre des mutations primaires, par exemple de l'exon 11, des mutations secondaires surviennent au niveau de l'exon 17 dans la mastocytose. Or, comme vous avez pu le lire précédemment, l'exon 17 représente une des mutations secondaires critiques en cas de GIST et elle ne répond même pas à de fortes concentrations d'imatinib ou de sunitinib. Lors de premiers essais, l'addition d'un inhibiteur de HSP90 au traitement a permis de montrer une inhibition complète de cette mutation c-kit secondaire importante en moins de 24 heures. Les inhibiteurs de HSP90 pourraient faire l'objet d'études cliniques en Europe et dans les pays germanophones.

E. Autres concepts, principes actifs et molécules faisant l'objet de nouvelles recherches ou qui ont été testés en association avec des principes actifs actuels. Comme une grande partie de ces études n'est pas accessible aux patients européens et que très peu de ces substances parviendront prochainement en Europe, nous nous limitons ici aux substances et études pertinentes pour l'Europe.

CONSEIL

Études et substances aux États-Unis :

Vous pouvez obtenir des informations détaillées (en anglais) sur les études cliniques et les nouvelles substances à l'étude aux États-Unis auprès de nos collègues du Life Raft Group www.liferaftgroup.org et du GSI – GIST Support International www.gistsupport.org

9.10. Études de traitement en première ligne

Il s'agit d'études portant sur de nouvelles substances, des substances modifiées ou de nouveaux concepts de premiers traitements administrés à des patients GIST. Ces substances sont testées avant l'administration d'imatinib, ou en comparaison avec l'imatinib.

Le dasatinib (Sprycel® / BMS 354825)

Le dasatinib est un inhibiteur multikinase fabriqué par la société Bristol-Myers Squibb qui agit en bloquant les récepteurs ABL, SRC, c-kit, PDGFR et d'autres tyrosines kinases. Cette substance a été utilisée avec succès auprès de patients leucémiques ayant développé une résistance à l'imatinib. Depuis 2006, le médicament a obtenu une homologation pour le traitement des patients atteints de CML et d'ALL ayant développé une résistance ou une intolérance à l'imatinib. Très peu de patients GIST ont été traités avec le dasatinib et les résultats ne sont pas disponibles.

Une étude doit démarrer au printemps 2008 sous la direction du Prof. Serge Leyvraz (Lausanne) en liaison avec quelques centres français et éventuellement, avec quelques centres allemands, pour offrir le dasatinib à des patients GIST nouvellement diagnostiqués. À ce jour, les détails de l'étude ne sont pas encore publiés, mais « Das Lebenahus » ne manquera pas de vous en informer en temps utile.

Masitinib (AB 1010)

Cette étude française en phase II présentée lors de l'ASCO 2007 examine l'utilisation du mésilate de masitinib chez 21 patients en thérapie de première intention.
Le groupe a été observé à ce jour sur une période moyenne de 7,6 mois.

Le mésylate de masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a montré in vitro (en laboratoire) une meilleure efficacité que l'imatinib avec les récepteurs c-kit de type sauvage. Le masitinib inhibe également les récepteurs PDGF et FGFR3. Une étude de phase I a montré la sécurité et la tolérance de la substance chez des patients atteints de différents types de tumeurs. Ces résultats ont conduit à l'étude multicentrique en phase II : 26 patients atteints de GIST avancées ou métastasées, n'ayant pas été traités par imatinib, prennent depuis octobre 2006 une dose quotidienne de 7,5 mg de masitinib. Des résultats sont actuellement disponibles pour 21 des 26 patients. Après une moyenne de 9 mois, 52,4 % d'entre eux ont présenté une réponse partielle au traitement, 38 % se sont stabilisés et 9,5 % ont connu une récidive. Les principaux effets secondaires constatés ont été une fatigue générale, de la rétention d'eau, des crampes musculaires, des étourdissements, des douleurs abdominales, des éruptions de boutons, des diarrhées et des nausées.

Conclusion : ces résultats préliminaires démontrent la grande efficacité du masitinib dans la thérapie de première ligne des GIST avancées ou métastasées. Il n'est pas encore possible de déterminer la valeur réelle de cette thérapie par manque d'études comparatives avec l'imatinib. La proportion des effets secondaires semble plus élevée que pour l'imatinib. Il conviendrait de prendre en compte le statut des mutations des patients GIST pour les prochaines études.

9.11. Études de traitements de seconde ligne

Il s'agit d'études examinant des posologies modifiées, de nouvelles substances (ou des substances modifiées) et de nouveaux principes de traitement après progression sous imatinib. Ces substances sont testées en association avec l'imatinib ou en monothérapie, avant ou après une augmentation de la posologie de l'imatinib.

Sunitinib (Sutent®)

L'utilisation du sunitinib chez des patients en progression sous 400 mg d'imitinib n'est pas encore clairement définie. Les études réalisées jusqu'à maintenant et les données d'homologation devraient donner lieu tout d'abord à une augmentation de la posologie à 800 mg/jour. Une étude internationale de progression démarrant au printemps 2008 proposera du sunitinib à des patients dont la maladie progresse sous 400 mg/jour d'imatinib. L'étude comparera la prise continue de 37,5 mg de sunitinib avec une augmentation du dosage de l'imatinib à 800 mg/jour.

RAD 001 (Everolimus, Certican®)

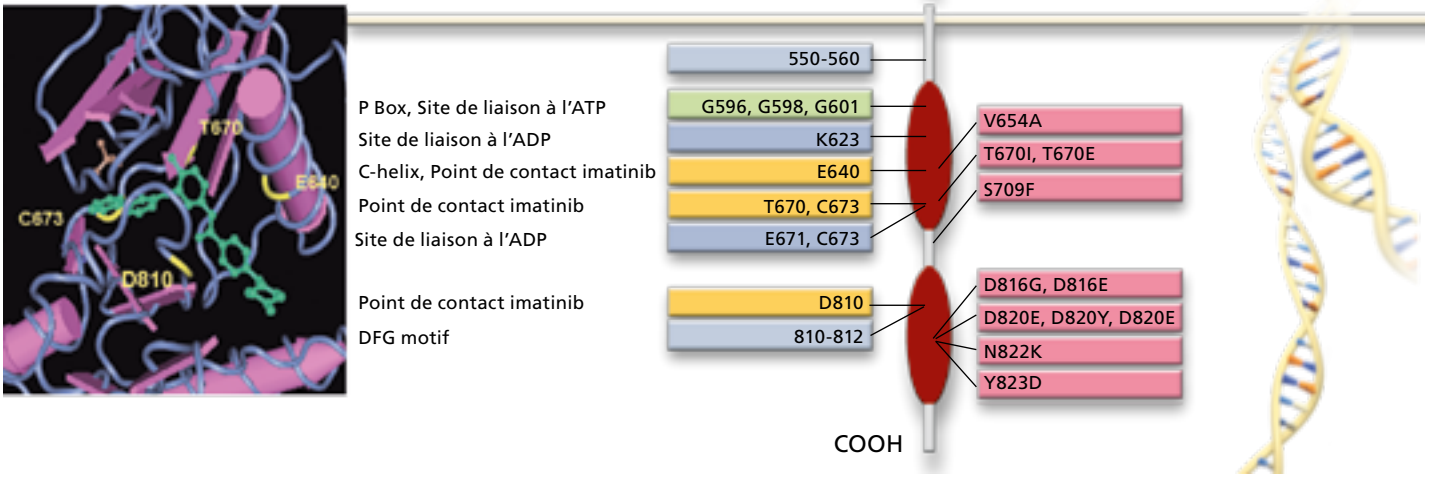
Le RAD 001 (inhibiteur de mTOR) est un dérivé de la rapamycine qui a déjà été homologué dans certains pays européens pour la médecine de transplantation. La rapamycine, trouvée il y a déjà plus de 30 ans dans une bactérie du sol de l'Île de Pâques, tire son nom de l'île, « rapa nui », dans la langue locale.

Elle est utilisée dans les greffes pour lutter contre le rejet des organes transplantés et est homologuée pour le traitement des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ou cardiaque.

La voie mTOR est importante pour la nutrition des cellules. En outre, le blocage de la vie mTOR semble réprimer des éléments du système immunitaire et intervient dans les processus de multiplication des cellules de l'organisme.

Des expériences scientifiques ont permis de démontrer que le RAD 001 enrayait le développement des cellules de l'organisme en inhibant les voies de transduction de signal activées par mTOR. En cas d'affections tumorales, les cellules de l'organisme perdent partiellement ou entièrement le contrôle de leur croissance et prolifèrent de manière incontrôlée. Les expérimentations animales ont montré que le RAD 001 inhibait cette croissance. En outre, des études cliniques menées chez des patients souffrant de tumeurs ont prouvé que l'efficacité des médicaments anticancéreux déjà en usage pouvait s'accroître avec le RAD 001. Il existe à ce jour au moins trois inhibiteurs de mTOR en développement ou en cours d'études cliniques : le RAD 001 de Novartis, le CCI-779 de Wyeth et l' AP23573 d'Ariad.

Les résultats d'une première étude internationale de phase I/II menée chez des patients GIST ont montré que 6 patients sur 18 ont connu une survie sans maladie pendant plus de 4 mois, parmi lesquels 4 patients ont même connu une rémission partielle. Tous les patients connaissaient une progression de la maladie avant d'entreprendre cette thérapie combinée. Les premiers résultats ont également montré que la combinaison RAD 001 + imatinib était moins adaptée aux patients atteints par une mutation de l'exon 9 que les patients atteints d'une mutation de l'exon 11.



Étude d'un traitement de seconde ligne par RAD 001, en cas de progression sous 400 mg d'imatinib (CRAD001C2454)

Titre :
Étude unilatérale de phase II, multicentrique, en deux étapes, du traitement par RAD 001 et imatinib de patients atteints de GIST avancées et résistants à l'imatinib.

Principe de l'étude et durée du traitement

- Critère de participation : progression lors d'un traitement par 400 mg d'imatinib par jour
- Étude unilatérale de phase II, multicentrique, non randomisée et en deux étapes.
- 53 patients seront recrutés au maximum.
- La phase d'étude durera 4 mois, suivie d'une période d'observation de 8 mois.

Objectif principal de l'étude

- Évaluation de l'efficacité de RAD 001 plus imatinib après 4 mois de traitement. L'efficacité est définie par une survie sans progression (SSP) de 4 mois.

Traitement

- Prise du médicament RAD 001 2,5mg/jour en combinaison avec 600 mg d'imatinib par jour. Comme l'imatinib, le RAD 001 s'administre par voie orale.

Direction de l'étude :

- Dr. Peter Reichardt, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Bad Saarow et HELIOS Klinikum Berlin-Buch
- Lieu de l'étude : Différents centres d'étude

9.12. Études de troisième ligne

Il s'agit d'études portant sur de nouvelles substances, des substances modifiées ou de nouveaux principes de traitement administrés après une deuxième progression sous imatinib ou sunitinib. Ces substances sont testées en monothérapie en comparaison avec le traitement symptomatique optimal (best supportive care). En outre, on pourra trouver des études de quatrième ou cinquième ligne.

Nilotinib (AMN 107 / Tasigna®)

Cette molécule, un inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération (surnommé de manière officieuse « fille de l'imatinib »), a beaucoup fait parler d'elle en bons termes pour le traitement des patients atteints de LMC résistante (leucémie myéloïde chronique).

Le nilotinib inhibe l'activité tyrosine kinase du PDGFRA et de KIT. Les résultats de laboratoire obtenus jusqu'ici sur des lignées cellulaires de GIST porteuses de diverses mutations montrent que l'AMN107 exerce un effet d'inhibition plus puissant que l'imatinib sur la croissance des cellules contenant des formes de KIT sensibles et résistantes à celui-ci. Au moment de la progression, une partie de la tumeur est souvent encore contrôlable par l'imatinib. Le nilotinib pourrait représenter un traitement avantageux pour les patients chez qui une résistance à l'imatinib s'est développée et qui montrent donc une réponse réduite. Comme il y a quelques années avec Glivec®, l'agence du médicament des États-Unis, la FDA, a attribué à Tasigna® le statut d' « orphan drug » (médicament orphelin) et l'autorisation pour l'indication LMC a été accordée en 2007 aux États-Unis, en Suisse et en Europe.

Pour les patients GIST en progression en Allemagne, une étude de phase I sur le nilotinib a eu lieu à Berlin. Les premiers résultats positifs ont été présentés par le Dr. Peter Reichardt à l'ASCO 2006 sous forme d'une discussion au cours d'une séance de posters. Parmi les 18 patients traités par le nilotinib en monothérapie, une rémission partielle de 6 mois environ a été notée chez un patient. Treize patients supplémentaires (72 %) ont bénéficié d'une stabilisation de leur maladie pendant plus de 4 mois. Parmi quatre d'entre eux, la stabilisation a duré plus de 6 mois. Au total, un contrôle de la maladie a donc été obtenu chez 14 patients (78 %).

Étude de progression internationale sur le nilotinib (CAMN107A2201)

Titre :
Étude randomisée, multicentrique et en open-label pour l'évaluation de l'efficacité du nilotinib (AMN107) par rapport au traitement de soutien avec ou sans inhibiteur de tyrosine kinase (décision du médecin investigateur) chez les patients adultes avec GIST résistante à l'imatinib et au sunitinib.

L'étude si longtemps attendue par les patients a commencé dans le monde entier à l'automne 2007. Le nilotinib est administré au cours de cette étude en tant que monothérapie, c'est-à-dire sans être combiné avec l'imatinib. Cette étude fait partie d'un programme international d'autorisation dans 14 pays, poursuivi dans environ 60 centres auprès de 280 patients au total. Comme pour chaque étude clinique, un protocole d'étude défini au préalable détermine les critères d'inclusion et d'exclusion décidant de la participation éventuelle des patients. Par exemple, seuls les patients traités auparavant par l'imatinib et le sunitinib peuvent participer.

Malheureusement, ceux ayant déjà reçu également d'autres substances, comme le nilotinib ou d'autres substances ne peuvent pas participer.

L'étude Nilotinib de troisième ligne comprend 2 ou 3 groupes. Au début, les patients seront randomisés (R = sélection au hasard par ordinateur) pour être attribués soit au groupe nilotinib (400 mg BID = 2 fois par jour), soit au groupe « best supportive care ». « Best supportive care » signifie que le patient sera en premier lieu traité par l'imatinib ou le sunitinib. En cas de progression de la maladie, le patient pourra passer au groupe nilotinib dans le cadre d'un « cross over ». D'une manière générale, tous les participants à cette étude seront examinés dans le centre correspondant toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois et ensuite tous les deux mois.

Les points suivants relatifs au traitement antérieur par imatinib et sunitinib sont importants :

- Critère de participation important : progression de la maladie confirmée par la radiologie (critères RECIST) sous traitement par imatinib avec une posologie quotidienne de 400 mg/jour et progression de la maladie confirmée par la radiologie (critères RECIST) sous traitement par sunitinib ayant démarré avec une posologie quotidienne de 50 mg/jour (même si la posologie a été diminuée ultérieurement). Cela signifie que les patients ayant commencé leur traitement par sunitinib avec une posologie inférieure à 50 mg/jour (par exemple, 37,5 mg/jour ou moins) ne peuvent pas prendre part à l'étude.
- Les patients attribués (par hasard) au groupe « best supportive care » ne doivent pas forcément entamer leur participation à l'étude avec le dernier médicament pris. Exemple : un patient ayant reçu en dernier le sunitinib peut garder ce médicament ou passer à l'imatinib avant/pendant le début de l'étude. Cette décision revient au médecin investigateur.
- La posologie de l'étude ne doit en aucun cas dépasser la dose maximum administrée par le passé. Cela signifie en pratique que : Les patients ayant reçu à un moment donné une dose d'imatinib maximum de 400 mg ou de 600 mg, ne pourront pas être augmentés soudainement à 800 mg pendant le « Best Supportive Care ». Ils ne pourront recevoir que la dose maximum prise jusqu'ici lors du traitement antérieur.

Imatinib (jaune) dans la poche de liaison du BCR-ABL

Adaptation plus précise dans la poche de liaison : le nouveau principe actif nilotinib a été développé à partir d'une modification de la molécule d'imatinib.

Direction de l'étude :

- Dr. Peter Reichardt, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Bad Saarow et HELIOS Klinikum Berlin-Buch
- Lieu de l'étude : Différents centres d'étude

9.13. Autres études ou programmes

Études et observations d'applications :

Avec les principes actifs déjà autorisés comme l'imatinib ou le sunitinib, l'objectif est le plus souvent de recueillir plus de données et d'informations sur les effets secondaires, la tolérance, l'observance (respect du traitement), le dosage ou d'autres problématiques.

Sunitinib (Sutent®) + Imatinib (Glivec®)

Le Vanderbilt Ingram Cancer Center de Nashville (Tennessee, États-Unis) a lancé pour la première fois en 2007 une étude associant l'imatinib et le sunitinib. Il s'agit d'une étude en phase I/II avec un maximum de 15 patients qui doit étudier la sécurité de l'association des deux thérapies autorisées. La question est de savoir si une combinaison de ces deux substances qui ciblent toutes les deux les récepteurs c-kit peut avoir un effet synergique ou si les médicaments se complètent. En d'autres termes, cette combinaison peut-elle retarder le moment d'apparition de la résistance à l'imatinib afin que l'on ne soit plus obligé d'augmenter la dose d'imatinib ou de passer au sunitinib ?

Études sur les traitements adjuvants ou néoadjuvants

Il s'agit d'études sur les thérapies médicamenteuses administrées avant et/ou après une ablation/résection. Ces études ont déjà été évoquées dans le chapitre 5.5.

CONSEIL

GOLD-ReGISTry : le programme GOLD reGISTry est une étude de mise en base de données destinée au recueil d'informations. Son but est de déterminer comment différents médecins du monde entier traitent les patients atteints de GIST avancées. 10 000 patients participent déjà à cette étude. Quelques 200 médecins de 25 pays d'Europe, d'Amérique latine et d'Asie enregistrent les données de leurs patients GIST dans la banque de données GOLD reGISTry. Un forum commun permet aux médecins GIST de tous les pays de mutualiser leurs principes de traitement actuels des GIST. De cette façon, nous sommes en mesure de rassembler encore plus de données sur cette maladie. Cette étude internationale d'enregistrement en base de données est placée sous la direction scientifique des experts GIST suivants : Prof. J. Y. Blay / France, Prof. P. Casali / Italie et Dr. P. Reichardt / Allemagne. Peuvent y participer les patients atteints d'une GIST avancée jusqu'au 15e mois suivant l'établissement du diagnostic. Si vous êtes un patient résidant en Europe, en Amérique latine ou en Asie et que vous souhaitez participer à cette étude, contactez votre responsable GIST national ou votre organisation nationale de patients GIST.

Comme mentionné au début de ce guide, l'âge moyen des patients souffrant de GIST est de 60 ans. Il existe cependant des cas de GIST chez les sujets jeunes et même chez les enfants.

Avec environ 15 cas pour 1 million d'habitants, les GIST constituent un type de cancer très rare. Proportionnellement, les GIST sont encore plus rares chez les jeunes patients. On estime actuellement que 1-2 % des GIST sont des GIST pédiatriques. Cela représente pour l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse 15-30 nouveaux cas par an.

Les GIST pédiatriques sont décrites actuellement comme un sous-type des GIST des adultes. D'autres experts émettent cependant l'hypothèse qu'il puisse s'agir d'une maladie à part entière. En principe, les GIST pédiatriques sont définies depuis 2004 (CTOS) comme des GIST touchant des personnes de moins de 18 ans.

Les GIST pédiatriques présentent des différences et des divergences importantes avec les GIST touchant les adultes. Cette affection touche plus souvent les filles que les garçons, à un âge généralement compris entre 6 et 18 ans. Il a été cependant rapporté des cas touchant des patients plus jeunes. Le récapitulatif suivant résume les principales découvertes faites à ce jour.

INFORMATION

Une enquête rétroactive sur 350 GIST menée au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC - New York/ États-Unis) a relevé 5 cas chez des sujets de moins de 18 ans (1,4 %) et 10 cas (2,9 %) chez de jeunes adultes (18 à 29 ans).

Présentation du GIST pédiatrique :

- Prédominance féminine
- Apparaît le plus souvent dans l'estomac
- Peut apparaître avec plusieurs tumeurs primaires (et non pas des métastases) au niveau de l'estomac - Décrit fréquemment comme multifocal
- Se métastase plus souvent dans les ganglions lymphatiques que chez les GIST des adultes
- Développement plus lent et moins agressif
- Cellules tumorales ayant plutôt une forme épithélioïde
- Le taux de réponse à l'imatinib semble dans l'ensemble plus faible que pour les GIST des adultes
- Généralement sans mutations c-kit ou PDGFRA, plutôt du type sauvage (surtout chez les filles)

De la même manière que chez les adultes, les GIST étaient diagnostiqués avant 2000 chez les jeunes patients comme d'autres sarcomes, par exemple, des léiomyosarcomes, des léiomyomes, des léiomyoblastomes ou des GANT. Comme nous en savons désormais plus sur la biologie des GIST, certains de ces diagnostics originels pourraient se ranger aujourd'hui dans les GIST pédiatriques.

Symptômes

Symptômes concordants et les plus fréquents des GIST pédiatriques :

- Anémie – souvent décrite comme une carence en fer
- Saignements, par exemple sous forme de sang dans les selles
- Douleurs dans la cavité abdominale et lourdeur d'estomac

Évolution

Les GIST pédiatriques se développent plus lentement et de manière moins agressive que les GIST des adultes. Elles surviennent le plus souvent avec un ou plusieurs foyers tumoraux dans l'estomac. Une tumeur ayant été réséquée peut réapparaître à proximité de l'emplacement de la résection ou à des emplacements distants, comme dans le foie. Une récidive locale à l'emplacement original peut comporter un ou plusieurs foyer tumoral. Dans le cas de récidives à des emplacements éloignés, il s'agit principalement de métastases.
La classification des risques a été clairement définie pour les adultes (tableau de Fletcher, 2002) d'après la taille des tumeurs et l'indice mitotique (vitesse de la division cellulaire). Les premières études semblent montrer que le tableau de Fletcher ne serait pas suffisant pour les GIST pédiatriques.

Traitement

Jusqu'à aujourd'hui, le traitement des GIST pédiatriques ne se différencie que très peu du traitement GIST classique. Là aussi, l'opération reste la première option pour traiter la tumeur primaire d'un jeune patient. L'objectif est également de retirer l'ensemble de la tumeur et d'obtenir une zone d'opération exempte de toute tumeur (résection R0). Le type et l'étendue de l'opération dépendent naturellement de la localisation et de la taille de la tumeur.

Les GIST pédiatriques se développent plus lentement, ce qui veut dire de manière moins agressive. Malgré cela, on constate des récidives dans la plupart des cas. Dans certaines situations, il peut être judicieux de réfléchir à un moment optimal pour l'intervention (moment éventuellement reporté) au sein d'une équipe interdisciplinaire regroupant des experts GIST (chirurgien et oncologue).

Le principe actif de l'imatinib reste la thérapie de base dans le cas de GIST métastasées ou inopérables, bien que les résultats du traitement des GIST pédiatriques par imatinib soient limités : il semble que cette substance soit moins active chez les enfants et les adolescents. Cela tient au fait que la plupart des GIST pédiatriques n'impliquent pas de mutations c-kit ou PDGFRA et sont donc de type sauvage. Or, ces types de mutations constituent les cibles de la thérapie par imatinib.

Certes, de nouveaux principes actifs comme le sunitinib ont été administrés à de jeunes patients GIST, mais il est encore trop tôt pour déterminer l'efficacité de ces thérapies ou les effets secondaires provoqués chez les enfants. Une grande difficulté dans la recherche de nouveaux médicaments administrables aux enfants est que les patients de moins de 18 ans sont exclus de la plupart des études cliniques GIST consacrées aux nouvelles substances.

Expertise

Étant donné que les GIST sont rares, il est difficile de se constituer une expertise dans ce domaine, même chez les médecins GIST les plus expérimentés. Par exemple, il n'existe aucun expert GIST ou oncologue pour enfants qui se consacre spécialement aux GIST pédiatriques ou qui en fasse un élément principal d'expertise dans les pays germanophones.

Nos collègues de l'association américaine « The Life Raft Group » (LRG) se concentrent sur le thème des GIST chez les enfants. Le Life Raft Group a identifié une soixantaine de cas, y compris dans d'autres pays. Dans le cas d'un projet de recherche parrainé par Novartis, cet organisme essaie d'en apprendre davantage sur le diagnostic, la thérapie et la surveillance des GIST pédiatriques, en collaboration avec deux hôpitaux américains de pointe.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY / États-Unis

www.mskcc.org
Michael LaQauglia, M.D.,
chirurgien pour enfants
Cristina Antonescu, M.D.,
pathologiste

Texas Children's Hospital, Houston, TX / États-Unis

www.txccc.org
Alberto Pappo, M.D.,
oncologue pour enfants
Jed Nuchtern, M.D.,
chirurgien pour enfants

CONSEIL

Nous recommandons aux parents d'enfants atteints de GIST de prendre contact avec les experts GIST de votre pays. Ceux-ci entretiennent en général de bonnes relations avec les experts GIST internationaux et les acteurs de la recherche. Même si jusqu'à présent les pays ne disposent que de très peu d'expériences relatives aux GIST pédiatriques, ce réseau international offre un « centre d'excellence virtuel ».

Les associations nationales GIST vous aideront aussi volontiers à entrer en contact personnel avec le Life Raft Group. Les parents disposant d'un bon niveau d'anglais peuvent également trouver d'autres informations concernant les GIST pédiatriques sur Internet : www.liferaftgroup.org ou www.gistsupport.org. En outre, vous avez la possibilité de vous inscrire à l'un des groupes d'échange par courrier électronique du Life Raft Group.

11.1. Rôle du suivi et du contrôle de l'évolution

De manière générale, le suivi des patients souffrant de GIST et de ceux sous thérapie médicamenteuse est absolument indispensable. Les guidelines/recommandations thérapeutiques expliquent à ce sujet :

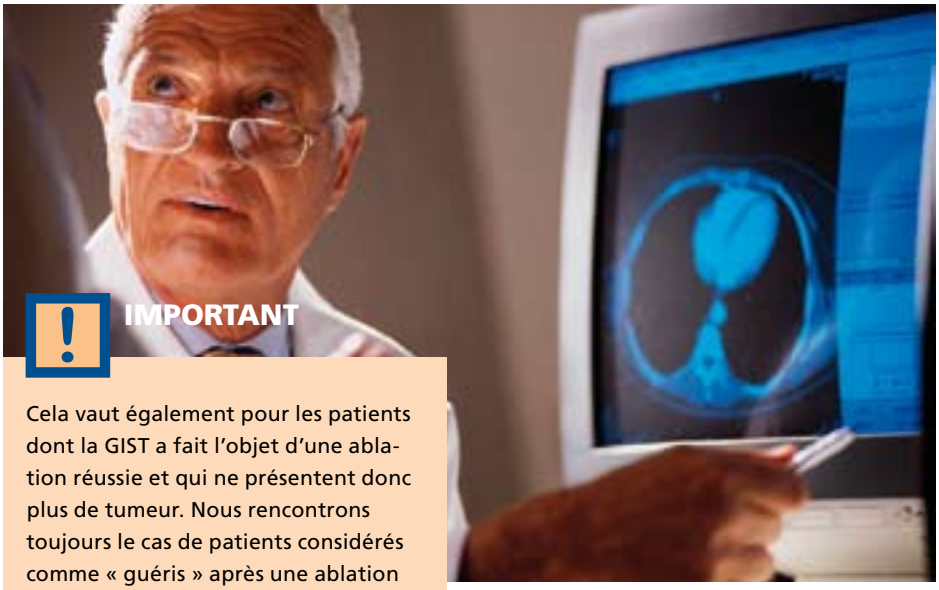
- Chaque patient atteint d'une GIST localisée ou opérable
- Chaque patient ayant subi une ablation complète de GIST
- Chaque patient atteint d'une GIST avancée ou métastasée

doit subir tous les 3 à 6 moins un examen complet comprenant une TC abdominale.

Objectifs d'un suivi régulier et d'un contrôle de l'évolution :

Détection précoce :
- d'une récidive locale
- de métastases (foie, péritoine)
- de modifications (maladie en progression)

Évaluation de la thérapie concernant :
- L'efficacité, la réponse thérapeutique (non pas à partir de la taille de la tumeur, mais à partir de sa densité en HU)
- Les effets secondaires possibles (degrés de sévérité des effets secondaires)
- Le comportement des globules rouges et des globules blancs
- Les fonctions hépatiques et rénales



IMPORTANT

Cela vaut également pour les patients dont la GIST a fait l'objet d'une ablation réussie et qui ne présentent donc plus de tumeur. Nous rencontrons toujours le cas de patients considérés comme « guéris » après une ablation réussie de leurs tumeurs et qui ne font plus l'objet de contrôles réguliers ultérieurs. L'expérience montre qu'au moins 50 % de ces patients connaissent une récidive après une résection complète ou développent des métastases. La surveillance des patients à long terme et à intervalles rapprochés est donc primordiale, même après une ablation réussie de la tumeur.

11.2. Fréquence et méthodologie du suivi

Un bon suivi et un contrôle correct de l'évolution s'effectuent de manière interdisciplinaire, c'est-à-dire, avec la coopération des différentes disciplines médicales.

Les intervalles de contrôle sont définis selon les groupes de risques du tableau de Fletcher.

Les méthodes d'examen dépendent de la localisation de la tumeur primaire et des métastases (foie, cavité abdominale).

Généralement :
anamnèse, analyses en laboratoire et examens cliniques

Selon la tumeur primaire :

Estomac, résection locale :
TC abdominale, gastroscopie, endoéchographie

Estomac, gastrectomie :
TC abdominale
Intestin grêle :
TC abdominale
Côlon :
TC abdominale, coloscopie
Rectum :
TC abdominale, IRM, rectoscopie, endoéchographie

Les intervalles de contrôle sont définis selon les groupes de risques du tableau de Fletcher :

		Année 1-2	Année 3-5	À partir de l'année 6
very low	**risque très faible**	annuel	annuel	annuel
low	**risque faible**	tous les 6 mois	tous les 6 mois	annuel
intermediate	**risque moyen**	tous les 3 mois	tous les 6 mois	annuel
high risk	**risque élevé**	tous les 3 mois	tous les 6 mois	annuel

- La gastroscopie ou coloscopie doit être effectuée à moins de six mois pour la première fois. Les intervalles suivants seront de 6 à 12 mois, selon la décision du médecin traitant.
- TC : en cas de contre-indication ou d'allergie aux produits de contraste, une IRM peut être indiquée dans des cas spécifiques.
- Les TEP ou TEP-CT ne sont pas des examens de routine, mais doivent être prescrits uniquement dans des cas spécifiques.

INFORMATION

Environ 10 % des patients GIST développe une seconde tumeur durant leurs antécédents ou ultérieurement. C'est pourquoi certains experts GIST recommandent une radio annuelle du thorax, indépendamment du risque de récidive de GIST.

IMPORTANT

Les médecins expérimentés en GIST connaissent la fréquence et les méthodes de contrôle indispensables et adaptées aux patients. L'avis personnel des deux auteurs est qu'il vaut mieux une surveillance et un suivi de l'évolution intensifs que d'ignorer un événement critique ou le découvrir trop tard.

11.3. Surveillance et suivi de l'évolution des thérapies ciblées

Réponse thérapeutique

Comme nous l'avons déjà plusieurs fois expliqué, le critère de la taille d'une tumeur n'est pas révélateur de la réussite d'une thérapie ciblée. On s'appuiera plutôt sur la différence de densité qui indique un changement de la structure tissulaire. C'est pourquoi, outre l'évaluation de la taille de la tumeur par TC, la mesure et l'évaluation de la densité (en HU = Hounsfield Units) sont très importantes.

Analyses sanguines / tests de laboratoire

Des analyses de sang doivent être réalisées toutes les 6 semaines environ chez les patients en début de traitement. Les fonctions hépatiques et rénales doivent également être surveillées. Les tests doivent être effectués fréquemment au début du traitement. En cas de prise simultanée d'autres médicaments, les prises de sang sont particulièrement conseillées si ces préparations sont susceptibles d'entraîner un effet sur le foie ou les reins.

La détermination de la concentration d'imatinib dans le sang, appelée concentration plasmatique, ne fait pas actuellement partie des analyses de routine (d'habitude, elle est seulement réalisée pendant les études cliniques). Seuls quelques rares laboratoires sont en mesure d'effectuer cette analyse particulière et celle-ci n'est pas remboursée par les caisses-maladie. Vous avez déjà pu vous rendre compte de l'importance de la concentration plasmatique dans le chapitre 7 de ce guide.

Échographie / ultrasons

Cette méthode est en principe possible en cas de GIST, mais ne doit être réalisée que par un médecin très expérimenté à la fois dans le domaine des GIST et dans celui de l'échographie. En outre, il est nécessaire que les examens soient toujours réalisés par la même personne.

Scan TC

Chez les patients avec GIST métastasée, il est recommandé d'effectuer des contrôles tous les 3 mois. Les patients avec GIST dont la tumeur a été retirée chirurgicalement et qui n'ont pas de métastase doivent suivre le plan de surveillance établi par l'oncologue ou le tableau des risques de Fletcher.

Scan de TEP

Les scans de TEP représentent des indicateurs sensibles, rapides et fiables pour évaluer la réponse à un traitement par imatinib. Il est à supposer qu'un effet positif de la thérapie puisse éventuellement être visible après 24-48 heures seulement

11.4. Analyses de laboratoire

Vous trouverez ci-dessous les éléments d'analyses en laboratoires importantes pour les GIST et les thérapies ciblées.
Ce tableau indique :

- La forme abrégée / Le nom de l'élément
- Ce qui est mesuré
- La valeur normale
- Ce que cela signifie.
- Les conséquences thérapeutiques et les interventions possibles.
- Ce que vous ou votre médecin devez faire.

Hb / Hémoglobine : Colorant rouge du sang et constituant essentiel des globules rouges
Éry / Érythrocytes : Glogules rouges
Leuco / Leucocytes : Globules blancs
Thrombo / Thrombocytes : Plaquettes sanguines
GPT / ALAT : glutamate pyruvate transaminase (enzyme)

GOT / ASAT : glutamate oxalacétate transaminase (enzyme)
Bilirubine : Pigment jaune présent dans la bile, issu notamment de la dégradation de l'hémoglobine, colore les selles en foncé
PAL : Phosphatase alcaline (enzyme)
Créa / Créatinine : Produit du métabolisme de base, éliminé par les reins
TSH : Thyréostimuline, ou thyréotropine, en anglais, thyroid stimulating hormone

IMPORTANT

Les valeurs normales peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Parlez-en avec votre médecin. Les valeurs critiques ne sont que des points de repère approximatifs. Vous devez discuter avec votre médecin des valeurs à considérer comme critiques et la marche à suivre en cas de valeurs critiques. Ce tableau sert uniquement de référence. Avant de prendre une décision ou d'agir, vous devez absolument consulter votre médecin : lui seul saura que faire dans votre cas.

Récapitulatif : Valeurs sanguines importantes pour les patients GIST

Comment s'appelle l'élément analysé ?	Où est-il mesuré ?	Que mesure-t–on ?	Quelle est la valeur normale ?	Que signifie-t-elle ?	Que devez-vous faire, vous ou votre médecin ?
Hb/Hémoglobine	Sang entier	Colorant rouge du sang	>14 g/dl	Anémie pouvant être causée par les GIST ou le traitement	Envisager éventuellement une transfusion sanguine
Éry/Érythrocytes	Sang entier	Glogules rouges	4,5-6 Tpt/l	Anémie pouvant être causée par les GIST ou le traitement	Envisager éventuellement une transfusion sanguine
Leuco/Leucocytes	Sang entier	Globules blancs	4-10 Gpt/l	Leucopénie, les défenses immunitaires sont affaiblies, peut être causée par le traitement	Surveiller attentivement cette valeur et les signes d'infection comme la fièvre
Thrombo / Thrombocytes	Sang entier	Plaquettes sanguines	140-400 Gptl/l	Thrombopénie, augmentation potentielle des saignements, peut être causée par le traitement	Surveiller les signes d'hémorragie
GPT / ALAT	Sérum sanguin	Valeur hépatique	<50 U/l	Limitation des fonctions hépatiques, peut être liée au traitement, à une médicamentation supplémentaire (comédicamentation) ou à des métastases hépatiques	Vérifier soigneusement la comédicamentation
GOT / ASAT	Sérum sanguin	Valeur hépatique	<50 U/l		
Bilirubine	Sérum sanguin	Valeur hépatique	<18 µmol		
PAL	Sérum sanguin	Valeur hépatique	<130 U/l		
Créa / Créatinine	Sérum sanguin, urines pendant 24 h	Valeur rénale	<120 µmol	Limitation des fonctions rénales, peut être liée au traitement par imatinib	
TSH	Sérum sanguin	Valeur thyroïdienne	0,27-4,2 mU/l	Hypothyroïdie ou insuffisance thyroïdienne, peut être liée au traitement par sunitinib	Envisager l'administration d'hormones thyroïdiennes

Abdomen : ventre ; abdominal : au niveau du ventre

Abstract : (ang.) résumé écrit de la présentation médicale des principaux résultats d'une étude, par exemple au congrès de l'ASCO.

Additif : Qui s'ajoute, qui forme un tout avec un autre élément.

Adénocarcinome : Désigne une tumeur maligne qui se développe aux dépens d'un épithélium glandulaire.

Adjuvant : Effet relatif à une thérapie d'assistance, par ex. un traitement prophylactique tel que l'administration d'imatinib suite au retrait chirurgical de la tumeur pour enrayer une éventuelle récidive.

ADN : Acide désoxyribonucléique. Patrimoine génétique humain stocké dans le noyau de chaque cellule.

Administration / administrer : Administration d'un médicament par voie orale (comprimés, sirop, poudre), rectale (suppositoires), parentérale (injection, perfusion) ou cutanée (pommade, patch). Pour les injections, on distingue la voie intraveineuse (dans une veine), intramusculaire (dans un muscle), intracutanée (dans la peau), sous-cutanée (dans le tissu adipeux sous la peau) et intrapéritonéale (dans la cavité abdominale).

AIO : Groupe de travail en oncologie interne (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) de la Société allemande d'oncologie (Deutschen Krebsgesellschaft e.V.)

Aigue : Survenant soudainement, progressant rapidement

Ambulant : Sans hospitalisation

AMN 107 : Nom de recherche d'une nouvelle molécule de la société Novartis (principe actif : nilotinib ; appellation commerciale : Tasigna®), appartenant au groupe des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Anémie : Manque de globules rouges ou d'hémoglobine à cause, par exemple, d'une perte massive de sang (hémorragie interne d'une GIST).

Anamnèse : Antécédents de la maladie. Familièrement, résultats des entretiens avec le patient.

Angiogenèse : (grec : formation de vaisseaux sanguins) Croissance de nouveaux vaisseaux sanguins et lymphatiques, par exemple dans une tumeur en développement.

Apoptose : Mort de la cellule correspondant à un « suicide » cellulaire programmé génétiquement.

ASCO : (ang.) American Society of Clinical Oncology : Société américaine d'oncologie clinique (Meeting ASCO : congrès annuel important)

Ascites : Accumulation de liquide dans la cavité abdominale.

ATP : Adénosine triphosphate. Molécule nécessaire à presque tous les processus énergétiques dans le corps.

Bénigne : (tumeur). Contraire : maligne (dangereuse).

BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte : Autorité allemande responsable de l'autorisation (ou de l'interdiction) des médicaments.

Biopsie : Examen médical. Évaluation histologique du type d'une tumeur (bénigne ou maligne) sur un prélèvement de tissu.

BMS 354825 : Nom de recherche d'une nouvelle molécule de la société Bristol-Myers-Squibb (principe actif : dasatinib ; appellation commerciale : Sprycel®), appartenant au groupe des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Cardio- : Concernant le cœur.

Carcinome : Cancer. tumeur épithéliale maligne.

Carcinome colique : Cancer du colon. Deuxième maladie cancéreuse la plus fréquente en Allemagne, provenant généralement des cellules glandulaires de l'intestin. Il se développe tout d'abord des polypes bénins qui dégénèrent au fil du temps. Environ un quart des tumeurs sont situées dans le rectum (carcinome rectal).

Carcinome colorectal : Mot générique désignant les cancers de l'intestin.

Cellules de Cajal : Petites cellules disposées autour des fibres nerveuses sur le bord externe de la paroi du tube digestif. Ce type cellulaire est une sorte de « métronome » (pacemaker cells) pour les cellules du tube digestif. Les cellules de Cajal expriment le gène c-kit et sont vraisemblablement les cellules initiales de la formation des GIST.

Chimiothérapie : Traitement de tumeurs malignes avec des substances chimiques (cytostatiques) inhibant la multiplication des cellules cancéreuses et conduisant à la mort de celles-ci. La chimiothérapie est un traitement systémique, c'est à dire actif dans l'ensemble du corps. Les effets secondaires d'une chimiothérapie peuvent considérablement altérer la qualité de vie des personnes touchées. La chimiothérapie a été fortement influencée dès 1906 par Paul Ehrlich. Ce dernier a développé le premier médicament chimiothérapeutique contre la syphilis.

Critères de Choi (ou Antoch) : Critères permettant de déterminer la réponse aux thérapies ciblées en cas de GIST. Le succès d'une thérapie ne signifie plus la réduction de la taille de la tumeur selon les critères de l'OMS ou RECIST. On peut dès lors parler de réponse thérapeutique, même si la taille de la tumeur ne s'est pas réduite sur l'image par TC : le critère essentiel est la baisse de la densité de la tumeur (contraste) mesurée en HU (Hounsfield-Units).

Chimio-embolie : Injection d'une substance provoquant la fermeture des vaisseaux afin de couper l'alimentation en sang dans une tumeur.

Chronique : Subsistant sur une longue période. La plupart des cancers sont des maladies chroniques.

Côlon : gros intestin ; Coloscopie : examen endoscopique du côlon.

Concentration plasmatique : Concentration d'un médicament/principe actif dans l'organisme ou le sang.

Commission / comité d'éthique : Conseil composé de médecins, de théologiens, de juristes, de statisticiens, de personnel soignant et de profanes décidant de la réalisation d'une étude donnée dans une clinique donnée.

Compassionate Use Program : Sorte de « programme d'urgence » / étude d'une entreprise pharmaceutique pour mettre à la disposition des patients une molécule urgemment nécessaire avant son autorisation.

Coping : Gestion psychique d'une maladie et de ses conséquences par le patient. On parle de stratégies de coping (aide : psycho-oncologie).

Critères RECIST: (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Critères d'évaluation établis pour l'évaluation d'une thérapie et qui permettent d'interpréter la mesure d'une taille de la tumeur en évolution à partir de l'imagerie médicale.

CT : (ang) :TC - Tomographie computorisée. Procédé d'imagerie médicale (radio-diagnostic) basé sur l'irradiation tranche par tranche du corps humain.

Curatif : (lat. curare : guérir) Qualifie les mesures thérapeutiques visant la guérison d'une affection.

Cytostatique : Médicament chimiothérapeutique utilisé dans le traitement anticancéreux et inhibant la multiplication des cellules tumorales. C'est pourquoi ces substances sont nommées cytostatiques (du grec kytos = cellule ; statikos = immobilisant). Les cytostatiques sont classés dans différents groupes en fonction de leur mécanisme d'action.

De soutien : D'assistance, d'accompagnement (ex. : traitement de soutien).

DGHO : Société allemande d'hématologie et d'oncologie (SGHSGMO en Suisse, ÖGHO en Autriche). Congrès annuel important des trois sociétés nationales.

Diagnostic : Identification d'une maladie grâce à des examens. Diagnostic différentiel : processus de différenciation des maladies possibles.

Diurétique : Médicament favorisant l'élimination d'eau par les reins (diurèse).

Duodénum : duodénum

Effets secondaires : Side effects (ang.) : effets indésirables accompagnant la prise d'un médicament. Des cellules non cancéreuses peuvent en effet être influencées par le médicament (par un processus identique ou similaire).

ECPC : (ang.) European Cancer Patient Coalition : association de plus d'une centaine d'organisations de patients. Défend les intérêts des patients cancéreux auprès des autorités européennes de la santé et du monde politique. Permet et encourage l'échange d'informations entre les organisations de patients européennes.

Ectomie : (grec : ôter) Suffixe utilisé en chirurgie pour désigner l'ablation d'un organe. Par exemple, ablation complète de l'estomac : gastrectomie.

EMEA : (ang.) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Agence européenne d'autorisation des produits médicaux. L'autorisation de l'EMEA implique qu'un médicament peut être commercialisé simultanément dans plusieurs pays différents.

Endogène : Produit par le corps lui-même, provenant de l'intérieur. Contraire : exogène, provenant de l'extérieur de l'organisme.

Endoscope : Appareil équipé d'un tuyau (avec source lumineuse) pour l'examen (on parle d'endoscopie) des organes, comme par ex. l'estomac et les intestins.

EORTC : (ang.) European Organization for Research and Treatment of Cancer. Par exemple, étude EORTC : indique qu'il s'agit d'une étude européenne.

Épidemiologie : (grec : étude des épidémies) Discipline qui se rapporte à la transmission et à l'évolution des maladies.

Épiploon : Terme anatomique désignant deux feuillets du péritoine. On distingue le grand épiploon (omentum majus) et le petit épiploon (omentum minus).

ESMO : (ang.) European Society for Medical Oncology. Société européenne d'oncologie médicale.

Étude en double aveugle : Ni le médecin ni le patient participant à l'étude ne savent ce que ce dernier reçoit (molécule à tester ou placebo).

Étude en simple aveugle : le médecin le sait. Étude ouverte : les deux le savent.

Exon : La localisation exacte des mutations dans le récepteur c-kit en cas de GIST joue un rôle important. Le récepteur est numéroté en segments appelés exons. La plupart du temps, les mutations se trouvent sur l'exon 11 ou 9 en cas de GIST, et plus rarement sur l'exon 13 ou 17.

Facteur des cellules souches : Message moléculaire.

Fatigue : État de faiblesse persistante causé par le cancer lui-même ou comme effet secondaire d'une thérapie.

FDA : (ang.) Food and Drug Administration : Agence américaine d'autorisation des produits médicaux aux États-Unis.

Ganglions lymphatiques : À l'instar du système sanguin, le système lymphatique, indispensable pour les défenses de l'organisme, parcourt l'ensemble du corps. Les ganglions lymphatiques se trouvent partout dans le corps et ont pour mission de neutraliser les agents pathogènes, les substances étrangères et les cellules cancéreuses.

Gastro- : Concerne l'estomac.

Gastrite : Inflammation de la muqueuse intestinale.

Gastro-intestinal : Concerne le tube digestif : bouche, œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin.

Gastrectomie : Ablation de l'estomac.

Gastroscopie : Endoscopie de l'estomac, voir Endoscopie.

GIST familiale : GIST héréditaire. Peut survenir à cause d'un défaut génétique dans les cellules souches. Jusqu'à aujourd'hui, les cas décrits à l'échelle internationale sont rares (Japon et France).

Glivec® : Nom commercial du principe actif imatinib (Gleevec™ aux États-Unis) de Novartis. Médicament oral (traitement en première intention) en cas de GIST inopérable ou métastasée. Nouvelle génération d'anticancéreux (appartient à la classe des thérapies ciblées) appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase ou inhibiteurs de la transduction du signal : ils enrayent le flux d'information dans la cellule en bloquant la tyrosine kinase à un site particulier. La multiplication incontrôlée des cellules de la GIST est donc stoppée.

Graduation : (ang : grading) Grade de différenciation des tumeurs malignes. L'évaluation de l'agressivité d'une tumeur (notamment du point de vue histologique et cytologique) s'effectue selon des grades de différenciation s'étendant de G1 à G4).

Hémoglobine : Colorant rouge du sang.

Hémogramme : Résultats d'analyses en laboratoire effectuées à partir d'une prise de sang. Par exemple, mesure du taux d'hémoglobine, comptage des globules rouges et des globules blancs, proportion des différents globules blancs et comptage des plaquettes sanguines.

Hépato- : Concerne le foie.

Hétérogène : Constitué de plusieurs parties différentes.

Histologie : Examen microscopique des tissus. Discipline et science s'intéressant à la microstructure (et la fonction) des tissus du corps. Histopathologie : discipline concernant les changements pathologiques des tissus.

Homodimère : Couple d'antennes (partie « réceptrice » des tyrosine kinases) à la surface des cellules. Ces homodimères sont capables de fixer le facteur des cellules souches (SCF).

Hormone : Messager chimique de l'organisme formé dans des cellules glandulaires spécifiques et qui est transporté par le sang. Cela lui permet d'arriver aux cellules spéciales dotées de capteurs spéciaux (récepteurs), où leur message pourra être lu. Plusieurs secondes (par exemple, l'adrénaline) à plusieurs heures peuvent s'écouler entre la sécrétion hormonale et ses effets.

HPF : (ang.) High Power Fields = champs hautement définis. Le grossissement sur le microscope permet au pathologiste de visualiser la préparation à examiner. Cette unité et des réglages standardisés permettent de comparer les résultats.

Hyperthermie : Traitement à la chaleur dans lequel certaines parties du corps sont amenées à 42° - 44° afin de combattre les cellules tumorales par la chaleur.

HU : (ang.) Hounsfield : unité utilisée lors des examens de TC afin de déterminer l'épaisseur du tissu tumoral.

Iléum : Dernier segment de l'intestin grêle.

Iléus : Occlusion intestinale = obstruction de l'intestin par un rétrécissement ou une fermeture mettant la vie du patient en péril.

Interactions médicamenteuses : Interactivité. Influence mutuelle des actions de plusieurs médicaments. La concentration plasmatique d'un médicament peut s'élever ou réduire en présence d'un autre médicament, dont la propre concentration plasmatique peut également évoluer.

Interdisciplinaire : Collaboration entre des médecins d'horizons différents (chirurgiens, gastroentérologues, hématologistes, oncologues, urologues, pathologistes, radiologues, psycho-oncologues) concernant certaines tumeurs ou certains cas particuliers. Institutionnalisée dans certaines cliniques, par ex. dans les tumorboards hebdomadaires ou les Comprehensive Cancer Centers.

Intestinal : Du domaine des intestins.

Intrapéritonéal : Entouré par le péritoine.

Invasive : On parle de tumeur invasive pour les cancers quand celle-ci se propage dans les tissus environnants.

Imatinib : Substance chimique = principe actif de Glivec®.

Irréversible : Non réversible. Les dommages irréversibles désignent les affections physiques ou psychiques qui ne peuvent pas rétablis par les mécanismes réparateurs de l'organisme ou par une intervention médicale.

Kinases : Enzymes impliquées dans la transmission des messages cellulaires.

Laparascopie : Examen endoscopique de la cavité abdominale (ouverture opératoire : laparotomie).

Ligand : Molécule de liaison.

Localisation tumorale : Lieu ou site d'une tumeur.

Lymphocytes : Éléments constitutifs du sang appartenant à la catégorie des globules blancs (leucocytes).

Maligne : Contraire : bénigne. Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes ne respectent pas les contours naturels des tissus. Elles poussent, s'infiltrent dans et/ou détruisent les autres tissus et peuvent se propager dans d'autres régions du corps sous forme de colonies (métastases).

Marqueur tumoral : Protéine ou toute autre substance biologique se trouvant dans le sang ou dans d'autres liquides de l'organisme et dont la concentration élevée indique la présence d'une tumeur ou sa récidive. Tous les marqueurs tumoraux sont produits par la dégradation des cellules elles-mêmes ou par des tissus sains réagissant à la croissance de la tumeur.

Métaboliser : (grec metabolismós : transformation des matières) Arrivée, transport et transformation chimique des substances dans un organisme, élimination des produits de ces transformations à l'extérieur de l'organisme.

Métastases : Colonies issues des cellules filles d'une tumeur et s'installant dans d'autres régions du corps comme la cavité abdominale ou d'autres organes. En cas de GIST, les métastases se situent en général dans le foie ou le péritoine.

Mésentère : Repli du péritoine reliant les anses de l'intestin grêle à la paroi postérieure de l'abdomen.

Mitoses : Processus de division des cellules lors de la croissance ou le renouvellement de ces dernières. L'index mitotique est une mesure de la vitesse de multiplication cellulaire et donc de la rapidité à laquelle une tumeur croît.

Monitoring : (ang.) Surveillance. Observation permanente/contrôle permanent des patients cancéreux Doit avoir lieu idéalement tous les trois mois en cas de GIST (selon la classe de risque), au moins sous forme d'un entretien, d'analyses de laboratoire, d'examen échographique, de TC ou de TEP. En cas d'opération/résection d'une GIST (sans traitement médicamenteux), une surveillance doit avoir lieu peu après en raison des risques de récidive et de formation de métastases.

Morbidité : Fréquence statistique d'une maladie sur 1000 ou 10000 personnes observées au cours d'une période donnée.

Multimorbide : Adjectif caractérisant les patients souffrant de plusieurs maladies.

Étude multicentrique : Étude menée dans plusieurs centres et par plusieurs médecins.

Mutations : Modifications moléculaires du patrimoine génétique, spontanées ou dues à des influences extérieures (irradiations, intoxication…). Les mutations peuvent conduire à un changement ou une perte de la fonction des gènes et ainsi influencer le comportement des cellules.

Néoadjuvant : Mesure de soutien thérapeutique avant une opération. Utilisée en cas de GIST avant le retrait chirurgical de

la tumeur, comme lors de l'étude APOLLON du traitement néoadjuvant par imatinib, destiné à réduire la tumeur pour permettre son retrait.

Nilotinib : Substance chimique = principe actif de Tasigna®.

Œdème : Accumulation d'eau dans les tissus.

Observance : (ang. : compliance) Respect des prescriptions de la thérapie. Capacité des patients à suivre des mesures thérapeutiques ou diagnostiques ou à suivre un traitement prescrit. Contraire : non-observance.

Oncologie : Étude des tumeurs. Fait partie de la médecine interne qui, souvent de manière interdisciplinaire, comprend l'étude (causes, développement…) et le traitement des tumeurs. Médecin spécialisé dans ce domaine : oncologue.

Palliatif : Qui diminue les symptômes, mais ne soigne pas la maladie (curatif), par exemple, soulagement de la douleur. Domaine de la médecine : médecine palliative.

Pathologie : Étude des maladies et donc de l'évolution pathologique. Anatomie path. : modifications au niveau des tissus et des organes, Histologie path. : modifications tissulaires microscopiques Physiologie path. : modification des fonctions des organes. Médecin spécialisé dans cette discipline : pathologiste.

Pathogenèse : Apparition et développement d'une maladie.

Pédiatrie : Médecine infantile. Pour les GIST : pediatric GIST (ang.). L'âge moyen des patients GIST se situe aux environs de 60 ans, cependant, des cas de GIST sont connus chez des enfants.

PDGFR A + B : (ang.) Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha et Beta : récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes apha et beta.

Perforation : Ouverture d'une cavité normalement close dans le corps, soit spontanée (par nécrose ou inflammation), soit traumatique.

Péritoine : Muqueuse enveloppant l'ensemble des organes de la cavité abdominale qu'elle tapisse.

Posologie : Quantité de matière active administrée par semaine, jour, heure…etc au patient.

Placebo : « Faux » médicament (poudre inoffensive sans principe actif).

Préparation : Prélèvement de tissu transmis au pathologiste pour examen.

Progression : Avancée de la maladie. On dit que la tumeur du patient ou l'évolution est « en progression ». Cette dernière peut être locale ou systémique (dans tout le corps).

RAD 001 : Nom de recherche d'un médicament de Novartis. Déjà utilisé comme immunosuppresseur (principe actif : Everolimus – appelation commerciale : Certican®). Utilisé actuellement dans des études consacrées aux GIST, en thérapie associée avec l'imatinib.

Randomisation : Attribution au hasard des différents traitements aux patients participant à une étude clinique.

Récidive locale : Réapparition de la maladie avec la même localisation.

Relecture : Ré-examen (éventuellement après plusieurs années) des échantillons de tissus tumoraux en vue de l'établissement d'un autre diagnostic. Par exemple, la relecture des GIST. En Scandinavie et en Allemagne, env. 30 % des prélèvements de sarcomes relus se sont révélés être des GIST.

Rectum : Segment intestinal terminal. Rectal = concerne le rectum.

Rémission : Réduction/disparition provisoire des symptômes d'un cancer, mais sans guérison.

Résection : Ablation de la tumeur.

Résistance : Insensibilité (à un principe actif)

Réversible : Qui peut être soigné. Se dit d'une lésion ou d'une affection pouvant être soignée sans laisser de séquelles.

Récepteur c-kit : Également appelé CD117. Outre la morphologie et la localisation de la tumeur, la coloration c-kit-positive du tissu tumoral est un indice important suggérant la présence d'une GIST (évaluée par le pathologiste grâce à un prélèvement de tissu). Correspond à un récepteur-tyrosine kinase de type II. L'activation durable de cette tyrosine kinase est la cause directe de l'apparition des GIST.

Colostomie : Opération consistant à relier le côlon vers l'extérieur à travers la paroi de l'abdomen.

Récepteur : Molécule cible d'une cellule, sensible à un stimulus particulier, et dans un sens plus large, dispositif de transmission de signal se trouvant dans un organe ou système d'organes et qui réagit à des stimuli spécifiques. Sorte d'antenne se trouvant à la surface des cellules, susceptible d'accueillir des signaux chimiques ou des hormones et de déclencher un signal spécifique à l'intérieur de la cellule en cas de réception de cette substance chimique.

Récidive : Rechute, survenant la plupart du temps lors de cancers diagnostiqués tardivement. La récidive peut survenir à l'endroit de la tumeur originelle (récidive locale) ou ailleurs, dans d'autres organes (métastases).

Sarcome : Tumeur des tissus conjonctifs. Les GIST appartiennent au groupe des sarcomes.

Screening : (ang. : tramage, dépistage) Procédures systématiques d'analyse utilisées dans le cadre d'essais comprenant généralement un grand nombre d'échantillons ou de personnes (patients) afin de déterminer des caractéristiques précises des sujets de l'étude.

Stationnaire : En hôpital, en séjour stationnaire.

STI 571 : Nom de code du Glivec® lorsqu'il se trouvait en phase de développement.

SU 11248 : Nom de code du Sutent® lorsqu'il se trouvait en phase de développement.

Sunitinib : Substance chimique = principe actif du Sutent®.

Sutent® : Nom commercial d'une nouvelle molécule de la société Pfizer autorisée en 2006 (principe actif : sunitinib, nom de code : SU 11248). Appartient à la classe des inhibiteurs multikinases (thérapies ciblées). Utilisé lors d'intolérance ou de résistance à l'imatinib, ou bien chez les patients en progression. Outre c-kit et PDGF, Sutent cible également les récepteurs VEGF, FLT, CSF et RET

Syndrome mains-pieds : Rougeurs douloureuses (érythèmes) et gonflement des paumes et des plantes des pieds. Selon son ampleur, cette lésion cutanée peut handicaper légèrement ou fortement le quotidien des patients.

Système immunitaire : (lat. immunis : exempt, épargné) Système de défense fonctionnel et polyvalent des êtres vivants prévenant et combattant les dangers sanitaires causés par des agents pathogènes, des substances étrangères et les cellules dégénérées de l'organisme. Il neutralise les substances étrangères à l'organisme et élimine les cellules qu'il reconnaît comme défectueuses. Le terme système immunitaire décrit les interactions agissant au sein d'un système complexe comprenant plusieurs organes, plusieurs types de cellules et plusieurs molécules chimiques.

Tasigna® : Appelation commerciale d'une nouvelle molécule de la société Novartis (principe actif : nilotinib ; nom de code de recherche : AMN 107), appartenant au groupe des inhibiteurs de tyrosine kinase. L'autorisation pour les LMC (leucémie myéloïde chronique) est attendue d'ici quelques semaines. En ce qui concerne les GIST, une nouvelle étude internationale vient d'être lancée sur l'utilisation du nilotinib en troisième ligne.

TEP : (PET en ang.), tomographie par émission de positrons : procédé d'imagerie médicale capable de détecter l'activité métabolique des tissus tumoraux. En cas de GIST, cette technique est utilisée pour la surveillance des résultats thérapeutiques et pour la localisation et l'évaluation de la propagation des tumeurs.

Thérapie : Traitement destiné à soigner. Une maladie est réfractaire à la thérapie lorsqu'elle ne répond pas à cette dernière.

Toxicité : Nocivité d'une substance.

Traitement oral : Médicament à avaler (comprimés, sirops, etc.).

TRM/IRM : Tomographie par résonance magnétique/imagerie par résonance magnétique. Procédé d'imagerie médicale représentant les organes et les tissus internes à l'aide de champs magnétiques et d'ondes radio.

Tumeur : Décrit toute grosseur circonscrite (bénigne ou maligne).

Tumeur primaire : Tumeur originelle.

Tumeurs solides : Tumeurs des tissus solides (par opposition aux cancers du sang, comme les leucémies).

Tyrosine kinase : Enzyme (biocatalysateur) ayant une antenne à l'extérieur de la cellule et fonctionnant comme un interrupteur : suite à l'activation par des messages moléculaires, elle transmet un signal jusqu'au noyau cellulaire (transduction du signal).

Wild type : (ang.) = Type sauvage. GIST sans modification détectable sur ses exons.

Le 1er juillet 2007 à Bad Nauheim en Allemagne, lors du 5ème sommet international des patients atteints de GIST et de LMC, les membres du Global GIST network présents se sont réunis afin d'élaborer une charte internationale visant à promouvoir l'accès aux traitements de pointe et aux soins pour tous les patients touchés par cette maladie, quel que soit leur pays d'origine.

Message de soutien du Professeur Jean-Yves Blay , Président du Comité scientifique de l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » :

« Je soussigné, Professeur Jean-Yves Blay, Président du « Groupe Sarcomes Français – GETO » et chairman du « Groupe sarcomes de l'EORTC », soutiens sans réserve l'initiative de déclaration des patients atteints de GIST signée à Bad Nauheim. Cette initiative contribuera sans aucun doute à une amélioration de la prise en charge des patients atteints de cette maladie. »

Professeur Jean-Yves Blay

La déclaration : constat de départ

1. Le GIST (tumeur gastro-intestinale stromale) est un cancer rare des tissus mésenchymateux de l'estomac, de la région gastro-intestinale et des organes associés. Il touche 12 à 15 individus pour un million et est, de ce fait, répertorié comme maladie rare. Il représente moins de 0.5% de l'ensemble des cancers diagnostiqués.

2. Au début du XXIème siècle, la prise en charge du GIST a été révolutionnée par l'introduction d'inhibiteurs de type tyrosine kinase. Avant cela, un patient atteint de GIST avancé avait une espérance de vie de moins de 2 ans. Avec l'apparition des inhibiteurs de type tyrosine kinase, tel que l'imanitib pour une thérapie de première ligne, le pronostic de survie a considérablement augmenté puisque plus de 85% des patients réagissent positivement à ces traitements sur le long terme.

La déclaration : ses objectifs

1. Les groupes de soutien aux patients atteints du GIST à travers le monde sont préoccupés par les disparités d'accès aux traitements et par la manière dont certains systèmes de santé retardent souvent l'accès aux nouveaux traitements.

2. Nous pensons que tous les patients devraient être traités de la même manière, indépendamment de leur origine, de leur nationalité, de leurs croyances, de leur âge, de leur sexe ou de leur statut social.

3. Ce document est une déclaration consensuelle des associations de patients atteints de GIST, rédigée lors de la conférence qui s'est tenue à Bad Nauheim en Allemagne le dimanche 1er juillet 2007. Cette déclaration détermine une série de normes minimales que nous souhaitons voir adoptées et appliquées par les médecins, les praticiens, les administrateurs d'hôpitaux et les bailleurs de fonds des systèmes de santé dans le but de mieux servir les patients.

4. Les associations de patients atteints de GIST suivront la mise en œuvre de cette déclaration et feront connaître les systèmes de santé respectant ses principes.

La déclaration

Les associations signataires en appellent aux responsables des traitements et de la prise en charge des patients atteints du GIST pour que :

1. le diagnostic soit établi de façon rapide et précise ;

2. les patients puissent avoir accès aux informations et aux données qui leur permettront d'obtenir un deuxième avis auprès d'autres spécialistes ;

3. un traitement et des soins soient apportés aux patients atteints du GIST par des équipes multidisciplinaires de spécialistes réunies dans un centre dédié aux maladies rares se conformant aux normes définies (voir note). Tous les membres de ces équipes se doivent de posséder des connaissances spécifiques ainsi qu'une expérience continue

dans le traitement des GIST et doivent aussi intégrer un réseau national et/ou international composés d'autres centres d'expertise ;

4. les patients et les médecins puissent avoir accès aux services effectuant des analyses pathologiques et connaître le type de mutation dans le but de prendre de meilleures décisions médicales ;

5. les patients puissent recevoir des informations fiables et précises à chaque étape de leur traitement ;

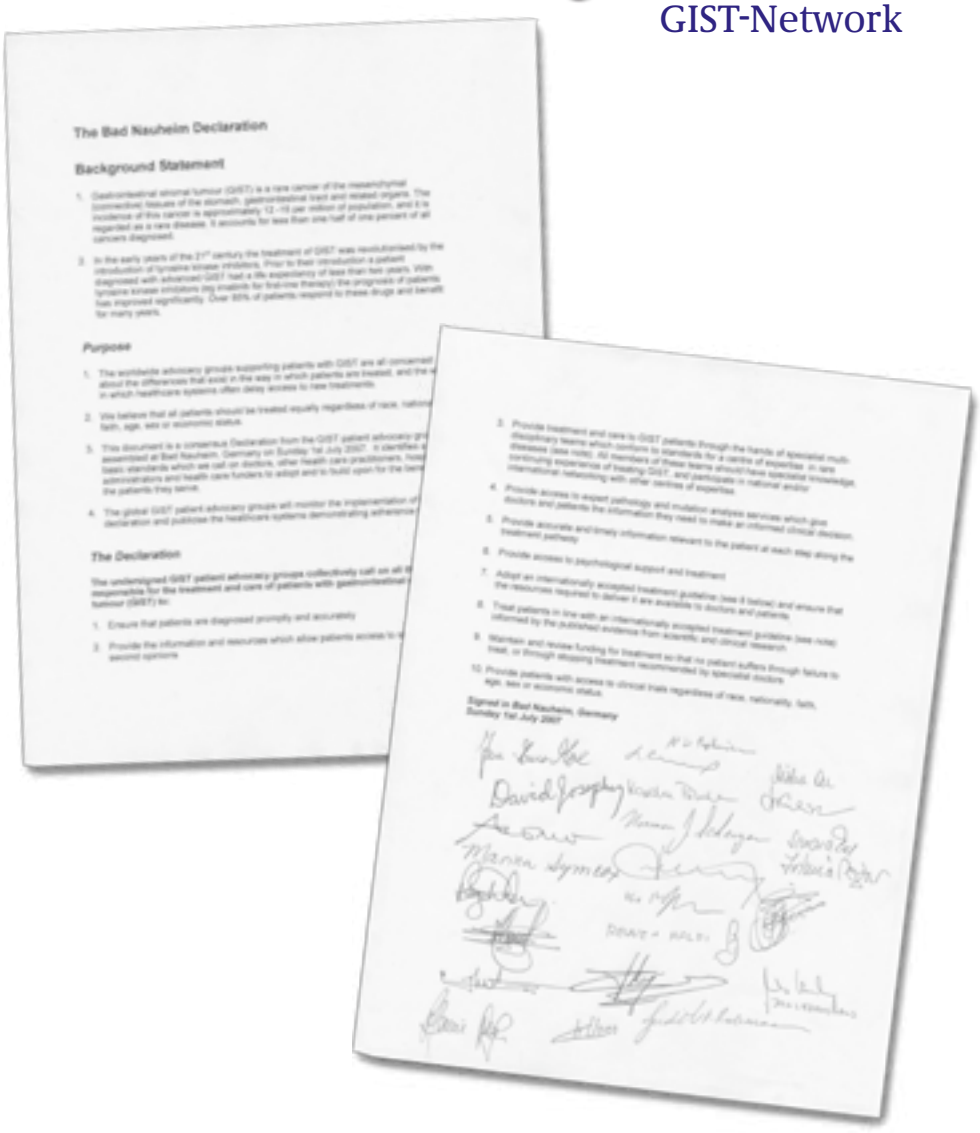
6. les patients aient accès à un suivi et à un soutien psychologique ;

7. une directive concernant les traitements soit adoptée au niveau international (voir note 8 plus bas) tout en s'assurant que les ressources nécessaires à la prescription de ces traitements soient disponibles pour les patients et les médecins ;

8. les patients soient traités selon une norme adoptée au niveau international (voir note) et formulée grâce aux données publiées par la recherche scientifique et clinique ;

9. le financement des traitements soit maintenu et réexaminé afin qu'aucun patient recommandé par un spécialiste du GIST ne soit laissé sans traitement ou ne soit contraint de l'interrompre ;

10. les patients aient accès aux informations relatives aux tests cliniques indépendamment de leur origine, nationalité, croyance, âge, sexualité ou statut économique.


The Bad Nauheim Declaration

Background Statement

Purpose

The Declaration

Note concernant le N°3 : un exemple de normes d'un centre d'excellence est donné par l'Union Européenne dans son rapport sur les réseaux de référence pour les maladies rares disponibles à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_en.htm#1

Note concernant le N°8 : un exemple est donné par « the National Comprehensive Cancer Network » (NCCN). Vous trouverez les directives du NCCN concernant le GIST (soft tissue sarcoma) au format pdf à l'adresse suivante : http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/

Tables des matières

Portraits

1. The Global GIST-Network Page 99
2. Association Française des Patients du GIST Page 100
3. Groupe d'entraide GIST Suisse Page 102
4. Le Life Raft Group Canada Page 103

Remerciements Page 104
Avis de non-responsabilité Page 105

Crossing Borders To Unite Against GIST!

Global GIST-Network

Le Réseau mondial GIST en ligne

Vous trouverez l'accès Internet correspondant du Réseau mondial GIST sous : www.globalgist.net

Contact :
globalgistnet@lebenshauspost.org

Organisations et groupes de patients GIST, contacts à l'échelle internationale :

Belgium
Contactgroep GIST – Belgium
Kris Heymann
kh@contactgroepgist.be

Canada
Life Raft Group Canada
David Josephy
djosephy@uoguelph.ca

Switzerland
Das Lebenshaus e.V.
Ulrich Schnorf
ulrich.schnorf@bluewin.ch

Germany, Austria
Das Lebenshaus e.V.
Markus Wartenberg
wartenberg@lebenshauspost.org

France
A.F.P.G. Ensemble contre le GIST
Estelle Lecointe
ensemblecontrelegist@yahoo.fr

Great Britain
GIST Support UK
Judith Robinson
judith@ndrobinson.plus.com

Great Britain
Sarcoma UK
Roger Wilson
roger@dflair.demon.co.uk

Hungary
CML es GIST betegek egyesulete
Tunde Kazda
cmlgist@cmlgist.hu

Israel
Israel GIST Group
Benjamin Shtang
ehuds@merkavim.co.il

Ireland
Carol + Roy Jones
roycal@eircom.net

Italy
Associazione Intaliana GIST – A.I.G.
Anna Costato
anna.costato@virgilio.it

The Netherlands
Contactgroep GIST – Nederland
Carolien Verhoogt
cv@contactgroepgist.nl

Poland
GIST-Patient Ass. Poland
Stan Kulisz
stowarzyszenie@gist.pl

Romania
Romania GIST-Network
Ene Simona
si_mi_ene@yahoo.com

Uruguay
Fabrizio Martilotta
fabrizio.martilotta@gmail.com

USA
Life Raft Group USA
Norman Scherzer
nscherzer@liferaftgroup.org

USA
GSI GIST-Support International
Marina Symcox
symcoxkd@sbcglobal.net

www.globalgist.net

Association Française des Patients du GIST « Ensemble contre le GIST »

Privilégier l'accès à l'information pour tous

Les GIST sont des tumeurs digestives très rares qui ne concernent, par conséquent, qu'une infime partie de la population. Jusqu'à la création de notre association en octobre 2005, les informations délivrées en français sur cette pathologie, sa prise en charge et ses traitements restaient très difficiles d'accès pour les patients et leur famille.

Partant de ce constat, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » s'est fixé comme objectifs premiers de permettre aux malades du GIST et à leurs proches :

- D'accéder à une information claire et fiable sur la maladie, sa prise en charge et ses différents traitements.
- De se tenir régulièrement informée sur les protocoles d'études cliniques en cours et à venir.

Dans cette optique, nous nous attachons à tisser et à entretenir des liens directs et étroits avec les spécialistes français du GIST et du sarcome dans les domaines de la recherche scientifique, médicale et pharmaceutique.

Promouvoir la connaissance des GIST

Du fait de la récente découverte du gène responsable des GIST en 1998, beaucoup de patients témoignent encore d'un premier diagnostic erroné (léiomyome, léiomyosarcome, léiomyoblastome, schwannome, etc…). Or, ce premier défaut d'estimation peut générer, sur le long terme, de graves conséquences pour les malades qui ne bénéficient pas d'emblée d'une prise en charge médicale et thérapeutique adaptée à la maladie.

Aussi, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » travaille à développer l'information sur les spécificités des GIST auprès des professionnels de la santé dans le but d'harmoniser les conditions de diagnostic, de prise en charge et de suivi des patients du GIST.

Pour ce faire, nous nous efforçons d'être présents pour relayer l'étendue de nos actions dans la plupart des événements scientifiques majeurs du domaine de l'oncologie en France et dans le monde…

Développer une information de qualité

Afin de faciliter l'accès à une information de qualité sur les GIST et leur prise en charge, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » a réalisé plusieurs supports d'informations :

- Brochure « Mieux connaître sa maladie » (Informations générales sur les GIST)
- Brochure « L'observance au traitement : devenir acteur de sa prise en charge thérapeutique au quotidien » (Egalement disponible en anglais).

Ces deux documents sont disponibles auprès de notre association, des spécialistes du GIST et diffusés dans les principaux centres de traitement anti-cancer de France.

Depuis janvier 2007, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » dispose également d'un site internet : www.ensemblecontrelegist.org sur lequel les malades et les familles peuvent s'informer sur la maladie, télécharger notre documentation, suivre l'actualité de l'association et échanger avec leurs pairs via notre forum de discussion exclusivement réservé aux membres. Notre site est également disponible dans sa version anglaise depuis mai 2008.

Afin de garantir la fiabilité et la qualité de l'information que nous diffusons, nous réalisons l'ensemble de nos supports avec l'aide et le soutien des membres de notre

comité scientifique majoritairement constitué d'experts du GIST et de membres du « Groupe Sarcome Français ».

Rompre le sentiment d'isolement des malades et des proches

Rompre le sentiment d'isolement et d'incompréhension dont beaucoup de malades et de proches peuvent souffrir est aussi l'une de nos préoccupations. Depuis janvier 2007, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » a mis à disposition de ses membres un forum de discussion privé sur lequel malades et proches peuvent se retrouver pour échanger, partager leurs expériences mais aussi pour exprimer leurs angoisses et trouver un soutien auprès de leurs pairs.

Soutenir la recherche sur les GIST

L'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » soutient activement plusieurs études françaises visant à mieux comprendre le fonctionnement des GIST.

Le réseau de l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST »

Parce que l'union fait la force, l'A.F.P.G « Ensemble contre le GIST » articule son travail autour d'un véritable réseau qui se veut indispensable dans le cadre de pathologies aussi rares que la nôtre…

Au niveau national, nous sommes membres de « l'Alliance des maladies rares », ainsi que de la « Fédération des Maladies Orphelines » qui offrent à notre association une large diffusion de son information.

Au niveau européen, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » est membre de la « European Cancer Patient Coalition » (ECPC) dont la vocation est de porter la parole de l'ensemble des malades du cancer afin que ces derniers ne soient pas exclues des décisions prises à l'échelle en matière de politiques de santé européennes.

Nous sommes également « associate part-ner » du réseau d'excellence européen « CONTICANET », consacré aux tumeurs des tissus conjonctifs, avec lequel nous travaillons activement à l'élaboration d'un projet visant à harmoniser et à optimiser la prise en charge des sarcomes à l'échelle européenne.

Au niveau international, l'A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST » collabore activement avec l'ensemble des associations de patients GIST réparties à travers le monde, dans le cadre du « Global GIST-network ». Cette collaboration nous permet d'avoir une vision globale de l'avancée des recherches sur la maladie et de fournir aux malades et à nos membres, l'information la plus complète qui soit sur les GIST, les centres de soins, les personnes ressources, les spécialistes disponibles dans le monde entier.

Pr. Jean-Yves BLAY

Dr Axel LE CESNE

Contacts :

A.F.P.G. « Ensemble contre le GIST »
4, avenue des acquêts
F-35650 Le Rheu

E-mail : info@ensemblecontrelegist.org
Site : www.ensemblecontrelegist.org

Bureau :

Présidente : Estelle LECOINTE
Vice-Présidente : Madeleine JOUBREL
Secrétaire : Sophie FORICHER
Secrétaire-adjointe : Aurélia LECOINTE
Trésorière : Estelle LE GUEN

Comité scientifique :

Chairman : Pr. Jean-Yves BLAY
Co-Chairman : Dr Axel LE CESNE

«Aucun patient atteint de GIST ne doit se sentir seul...»

Notre mission est d'informer et de conseiller les personnes touchées par les GIST en Suisse. Le groupe d'entraide GIST Suisse est le groupe national suisse affilié à l'organisation «Das Lebenshaus», une association d'entraide concernant les GIST (www.lh-gist.org). Cette dernière est en contact avec le «Life Raft Group» (www.liferaftgroup.org).

Le Dr. Ulrich Schnorf est le directeur du groupe d'entraide GIST Suisse qu'il a fondé en novembre 2003. Ce pharmacien industriel et entrepreneur à la retraite est lui-même touché par une GIST depuis 1993. Après quatre opérations lourdes en 1993, 2000 et 2001, sa condition est stable sous Imatinib 600 mg depuis le 5.1.2002.

Ulrich Schnorf est l'un des co-fondateurs de la Lebenshaus (juin 2003) et membre du Life Raft Group depuis janvier 2002. Il est le représentant national suisse pour ces deux larges organisations de patients GIST. Il est membre du conseil médico-scientifique de la Lebenshaus composé d'environ 12 experts des GIST basés en Allemagne, en Autriche et en Suisse et de 3 représentants de patients ainsi que du porte-parole de la Lebenshaus. Le président en est le PD Dr. Peter Reichardt, expert des GIST allemand de la première heure.

Nos objectifs:

- Prendre contact avec le plus grand nombre possible de personnes touchées par les GIST afin de leur montrer que personne n'est laissé seul avec sa GIST

- Communication d'informations actuelles, compréhensibles et exactes aux personnes concernées : un patient informé n'a plus l'impression d'être livré à lui même. Les connaissances sur les GIST stimulent les initiatives ainsi qu'une participation active au processus visant à surmonter la maladie. Un patient informé est également un meilleur interlocuteur pour le médecin.

- Collaboration active avec les experts des GIST et les cliniques compétentes dans ce domaine en Suisse.

- Informations pour médecins: Les sarcomes représentent environ 1% de toutes les tumeurs malignes et sont beaucoup plus rares que les carcinomes. Les sarcomes des tissues molles forment ainsi seulement une partie de tous les sarcomes ; Les GIST représentent environ 10 -15% de toutes les sarcomes des tissues molles et ont leur origine dans le tractus gastrointestinal et au mesenterium. En plus seulement 1% de toutes les tumeurs gastrointestinales sont des GIST. Seulement depuis 1998 elles peuvent être reconnues et définies comme tumeurs originales. Mais les GIST doivent être traitées complètement différentes que les autres sarcomes et ainsi différemment que les autres tumeurs gastrointestinales. (PD Dr. P. Reichardt: Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Science UNI-MED 2006, page 16, et Patientenratgeber GIST, 2ème ed. 2007, page 11). Puisque les GIST sont tellement rares, beaucoup de médecins et aussi des oncologistes, chirurgiens viscéraux, pathologistes et radiologistes n'ont pas la connaissance et l'expérience en GIST. Pour cette raison les patients de GIST devraient être envoyés chez un expert de GIST; pour la Suisse vous trouverez ces spécialistes aussi dans ce site de Web.

Notre méthode de travail:

- Nous sommes à la pointe de l'information concernant la recherche, les études cliniques, le diagnostic et le traitement des GIST grâce à nos contacts internationaux avec la Lebenshaus et le Life Raft Group. Ces deux organisations de patients internationales et de grande envergure travaillent en collaboration étroite avec les experts des GIST et les chercheurs aux USA et en Europe. Le groupe d'entraide GIST Suisse travaille activement avec les experts suisses des GIST. Nous entretenons également de bons contacts avec les entreprises pharmaceutiques actives dans le domaine des GIST.

- Chaque printemps, nous organisons à Zurich une réunion d'information avec des experts GIST de grande renommée, ce qui nous permet de nous tenir informés des dernières nouvelles concernant ces tumeurs et les options médicales de diagnostic et de traitement des GIST en Suisse.

- Nous communiquons des informations par écrit sur les principaux thèmes à nos membres et aux médecins s'intéressant aux GIST (par e-mail avec attachement ou par la poste).

- Ulrich Schnorf se tient à la disposition de chaque membre pour un entretien personnel (e-mail, téléphone).

- Toutes les informations importantes figurent en français et en allemand sur Internet (www.gastrointestinale-stro-

matumoren.com) Notre site Internet est administré par Ulrich Schnorf en collaboration avec deux amis spécialistes du web. Vous y trouverez également des liens importants.

- Nous avons fondé 4 groupes d'entraide GIST régionaux qui se réunissent de manière informelle et à échelle réduite afin d'échanger des informations. Ces groupes sont dirigés par des membres habitant dans ces régions: (4 groupes régionaux des Patients GIST en Suisse)

- Nous communiquons des informations en allemand et en français:

Les informations importantes en Suisse sont traduites en français.

- Das Lebenshaus (La Maison de vie): Grâce à l'adhésion et à la collaboration étroite avec la Lebenshaus, nos membres ont un accès illimité à toutes les informations et tous les services offerts par cette organisation (Formulaire d'inscription à «Das Lebenshaus e.V.“). Vous pouvez commander ce «Guide pour les patients GIST» chez Ulrich Schnorf. Si vous avez accès à Internet, vous pouvez également bénéficier du système de mail en allemand de la Lebenshaus. Seulement les membres de la Lebenshaus y peuvent participer. (www.www.lh-gist.org).

- The Life Raft Group: Grâce à notre lien avec le Life Raft Group, une participation au système de mail en anglais de cette organisation est également possible. Ainsi, vous pouvez entrer en contact avec de nombreuses personnes touchées par cette maladie au niveau international et échanger des informations. Aussi ce système de mail est réservé aux membres de l'organisation et ouvert seulement aux personnes touchées par les GIST (www.liferaftgroup.org).

Prof. Dr. Serge Leyvraz

Dr. Michael Montemurro

Information et contact:

Das Lebenshaus e.V.
Groupe d'entraide GIST Suisse
Directeur et interlocuteur pour les patients:
Dr. Ulrich Schnorf
Sterenweg 7
CH-6300 Zug
Tél.: +41 (41) 710 80 58
Fax: +41 (41) 710 80 78
Mail: ulrich.schnorf@bluewin.ch

www.gastrointestinale-stromatumoren.com
www.www.lh-gist.org
www.liferaftgroup.org
www.globalgist.net
www.viszeralchirurgie.ch

Le Life Raft Group Canada

est affilié au Life Raft Group USA. Notre objectif est d'informer les patients atteints de GIST ainsi que leurs proches sur la maladie et les traitements, d'organiser des rencontres entre les membres et de proposer des réunions d'information. Nous espérons très rapidement développer l'activité de notre groupe en évoluant vers une structure associative à but non lucratif et en mettant en ligne une page présentant le Life Raft Group Canada.

Contact:
David Josephy

E-mail:
djosephy@uoguelph.ca

Phone :
(519) 821-8293

Les auteurs et les représentants des associations remercient, au nom de tous les patients souffrant de GIST la société :

NOVARTIS ONCOLOGY

pour le soutien financier apporté à ce projet.

Avis de non-responsabilité

Tous droits réservés. La reproduction, la publication (totale ou partielle), la distribution ou la traduction ne sont autorisées qu'avec l'accord explicite de l'organisation de patients Das Lebenshaus e.V.

Ce livret de conseil aux patients est offert gratuitement par l'association Das Lebenshaus e.V. et le Global GIST-Network. Il se donne pour objectif de fournir des informations aux patients GIST et à leur entourage (famille) à l'échelle internationale. Les deux auteurs ne poursuivent aucun objectif commercial.

Le contenu de ce guide se fonde sur les recommandations thérapeutiques courantes à l'échelle internationale et des avis des experts largement répandus (publications, congrès, etc.) concernant le diagnostic, la thérapie et le suivi des GIST. Ces textes ont été rédigés initialement pour l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse et ont été adaptés ultérieurement par les auteurs pour une diffusion internationale. Il est tout à fait possible que les expériences, les avis d'experts, les dispositifs de soin et les normes des systèmes de santé diffèrent d'un pays à l'autre. L'association, le Global GIST-Network, les auteurs et l'éditeur ne sauraient en être tenus responsables. Il appartient à chacun des patients d'en parler avec son médecin traitant et/ou avec le représentant de l'organisation locale de patients GIST.

Les informations figurant dans ce livret ne sauraient en aucun cas remplacer les conseils ou traitements individuels par des médecins oncologues spécialisés. Le contenu de ce livret ne doit pas être utilisé par le patient pour établir ses propres diagnostics ou pour engager ses propres traitements.

Pour des raisons de simplicité, la forme masculine est utilisée dans ce livret. Il est évident que la forme féminine est également sous-entendue.

Nous nous sommes efforcés de rédiger ce guide de conseils aux patients avec beaucoup de soins, cependant, des erreurs ou des inexactitudes sont toujours possibles. C'est humain ! L'association, le Global GIST-Network, les auteurs et l'éditeur ne sauraient en être tenus responsables. Si vous notez des erreurs ou des inexactitudes, veuillez en faire part immédiatement aux auteurs (globalgistnet@lebenshauspost.org). Merci beaucoup !

Sources :

Le présent livret a été réalisé avec l'aide de sources très diverses. Nous remercions tout particulièrement les personnes et organisations suivantes, qui nous ont soutenus directement ou indirectement grâce à des entretiens, des publications, des présentations, des documents photographiques et des illustrations :
Dr. Gerald Antoch,
Hôpital universitaire d'Essen

Dr. Sebastian Bauer, Hôpital universitaire d'Essen

Prof. Christoph-Thomas Germer,
Hôpital Nuremberg Nord

Prof. Peter Hohenberger,
Clinique chirurgicale universitaire de Mannheim

Dr. Daniel Pink,
Clinique HELIOS Bad Saarow

Dr. Annette Reichardt,
Clinique HELIOS Berlin-Buch

Dr. Markus Schlemmer,
Clinique de l'Université München-Großhadern

Prof. Hans-Jochen Schütte,
Hôpital des Maries à Düsseldorf

Dr. Eva Wardelmann,
Clinique universitaire de Bonn

GSI – GIST Support International –
Marina Symcox (www.gistsupport.org)

The Life Raft Group –
Norman Scherzer et Jerry Call
www.liferaftgroup.org

Wikipedia -
http://fr.wikipedia.org/wiki/Accueil
Wikipédia est un projet d'élaboration d'une encyclopédie au contenu libre, dans toutes les langues du monde. Chacun peut y contribuer en apportant ses propres connaissances. Les auteurs de qualité y sont les bienvenus.

Nous remercions également :

Yigit Aslan d'easytrans24
Global Translations, à Hambourg
Pour la traduction en huit langues et les traducteurs associés à cette tâche.
www.easytrans24.com,
info@easytrans24.com

Merci également à Herbert Thum de l'équipe
« Viskon Kommunikation & Design »,
Neustadt/Weinstraße
www.viskon.de,
thum@viskon.de
Pour la conception graphique et la mise en page des 8 versions linguistiques.

Les GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) sont des tumeurs des tissus conjonctifs (sarcomes) soutenant le tube digestif dont le diagnostic est clairement établi depuis quelques années seulement. Le nombre annuel de nouveaux malades est de 1500 à 1800 dans les pays germanophones. L'âge moyen des patients nouvellement diagnostiqués se situe entre 55 et 65 ans. La plupart des GIST apparaissent dans l'estomac et l'intestin grêle. Environ la moitié des patients nouvellement diagnostiqués présentent déjà des métastases (tumeurs filles), généralement dans le foie et la cavité abdominale. Les examens pratiqués dans les tissus permettent de distinguer les GIST des autres sarcomes si l'on détecte une positivité CD117 (c-kit). Avant d'entreprendre un traitement, il convient de déterminer le stade exact de la maladie afin de décider, au sein d'une équipe interdisciplinaire de spécialistes GIST de la thérapie la plus adaptée au patient. Les tumeurs opérables doivent toujours être retirées chirurgicalement. En cas d'inopérabilité ou de métastases, le traitement standard actuel est le traitement oral (comprimés) par Glivec® (mésilate d'imatinib) à 400 mg/jour (posologie minimale). Cet inhibiteur de tyrosine kinase constitue une thérapie ciblée faisant partie des médicaments anticancéreux de la dernière génération. L'utilité de thérapies néoadjuvantes et adjuvantes par imatinib (traitement précédant ou consécutif à une opération) fait l'objet de plusieurs études en cours de réalisation. Les patients souffrant d'intolérance à l'imatinib ou d'une progression de la maladie disposent également du Sutent® (malate de sunitinib), un autre médicament ciblé par voie orale.
www.lh-gist.org ou
info@lebenshauspost.org

Markus Wartenberg (42 ans) est depuis juin 2003 le porte-parole et le manager de l'organisation de patients Das Lebenshaus e.V. Mandaté par la direction de l'organisation, il conçoit, organise et réalise avec le soutien de son équipe constituée de patients touchés par les GIST, de collaborateurs et de médecins ayant une longue expérience dans le domaine des GIST, toutes les mesures et activités relatives à cette association d'utilité publique.
Après sa formation commerciale, Markus Wartenberg a étudié le marketing et la communication à Francfort. Il a travaillé dans différentes agences de communication et de RP dans toute l'Allemagne en tant que consultant et directeur de la création pour des marques nationales et internationales. Il a fondé en 1993 sa propre agence spécialisée en communication médicale et dans le domaine de la santé. Dix ans après, il a quitté l'agence et s'est installé en tant que conseiller indépendant et concepteur-rédacteur en communication sur la santé et pour les patients.
wartenberg@comm-care.de

Le Dr. Peter Reichardt (49 ans) est considéré dans le monde entier comme l'une des sommités dans le domaine des GIST. Il est l'un des coauteurs des recommandations thérapeutiques GIST américaines et européennes. Il a terminé sa formation en médecine interne et hématologie/oncologie à Heidelberg ainsi qu'au M. D. Anderson Cancer Center à Houston/Texas. Il a travaillé pendant plusieurs années en qualité de médecin-chef à l'hôpital de la Charité à Berlin. Il travaille actuellement en qualité de médecin-chef à la clinique médicale d'hématologie, d'oncologie et de médecine palliative à la clinique HELIOS Bad Saarow et il dirige le Centre des Sarcomes de Berlin-Brandenbourg.
Le Dr. Reichardt est membre d'organisations nationales et internationales comme l'ASCO, l'ESMO, l'EORTC, la Deutsche Krebsgesellschaft (Association allemande contre le cancer), l'AIO et la DGHO, entre autres. Il est le porte-parole du registre allemand sur les GIST et président du conseil médico-scientifique de l'organisation Das Lebenshaus. Il dirige actuellement plusieurs études cliniques portant sur l'utilisation de nouvelles molécules dans le traitement des GIST.
peter.reichardt@helios-kliniken.de